(13) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Bureau international Intellectuelle



(43) Date de la publication internationale 12 avril 2001 (12.04.2001)

(10) Numéro de publication internationale WO 01/25227 A2

PCT

(51) Classification internationale des brevets'; COTD 401/00

(71) Deposant: AVENTIS PHARMA S.A. [FR/FR]; 20 avenue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR).

PCT/FR00/02541 (21) Numéro de la demande internationale:

14 septembre 2000 (14.09.2000) Date de dépôt international:

français français (26) Langue de publication: (25) Langue de dépôt:

17 septembre 1999 (17.09.1999) (30) Données relatives à la priorité: 99/11679 17 septembre

(72) Inventeurs: MALLERON, Jenn-Luc; 2 alide Renoir, F-91460 Marcoussis (FR). TARATI, Mithel; 3 rue Paul Langevin, F-91290 La Norville (FR). CARRY, Jean-Christophe; 5 rue de Savole, F-94100 Saint Marr (FR). EVERS, Mithel; 8 rue Robert Schumann, F-94510 La Queue En Brie (FR). EL AHMAD, Voussef, il svenue de Verdun, F.94000 Cretell (FR), MIGNANI, Serge: 14 avenue de Robinson, F.92290 Chatenay Malabry (FR). VIVIANI, Fabrites, 46 næ Jules Rossier, F.95380 Louvres (FR).

(\$4) THE PIPERIDINE QUINOLYL PROPYL DERIVATIVES, PREPARATION METHOD AND COMPOSITIONS CONTAIN-ING SAME

(\$4) Ther. Derives de la quinolyl propyl piperiding, leur preparation et les compositions qui les Conttennent

(57) Abstract: The invaniton concerns piperidine quinoly] propyl derivatives of general formula (1) wherein: R, is H or halogen, or Oci R, H; is H, it or may present halogen when R; is also halogen, and R. H; it or R, and R; together form a bond and R; is H, it or may present halogen when R; is also halogen, and R; is H, it or may present halogen and R; is H, it or may be active the control of

WO 01/25227 A2



(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevel europden (AT, BR, CH, CY, DB, DR, KB, R, RR, CB, GR, R, Tr, LU, MC, NL, PT, SB), brevel OAPI (BR, BJ, CP, CG, CJ, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NR, SN, TD, TG).

Mandatutre: LOBJOIS, Françoise: Aventis Pharma S.A., Direction Brevets, 20 avence Raymond Aron, F-92165 Antony Cedex (FR). (74) Mandatatre:

11) Étate détagué (national): AE, AO, AL, AM, AT, AU, AZ, AB, BB, BB, BB, YB, CC, ACI, CC, NC, CCI, CCI, CCI, CCI, CCI, DE, PC, DM, DM, DM, DZ, EB, ES, FT, GB, GD, GB, GH, GM, HR, HU, DD, IL, DN, IS, JP, RE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LL, UL, UY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PT, RO, RU, SD, SB, SG, SI, SK, SL, TI, TM, TW, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) États désignés (régional): brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien

Sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport.

En es qui concerna les codes à deux lestres et autres abrévios-titors, se réfèrer aux "Notes explicatives relatives aux codes et atrovisations "figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette de PCT.

in their diastereoisomeric forms or their mixtures as well as their salts. Said novel derivatives are particularly useful antimicrobial

(87) Abbrégét Detrivés de quinolyl propyl pipéridine de formule générale (t) dans inquelle R, est H ou d'halogène, ou OH, R', est H, est H, ou bent R, et R' forment une hilation et R', est H, R₂ oet un relation et R' générament halogène, et R' ent H, to blen R, et R' forment une hilation et R', est H, R₃ est un relation et carbony. 2 étable, et R, est et al anoyle (1 à 6G) aubstinés per 1 à 3 substituants obolists parmi hologène. Oil a lacoyle, a lecoyle (1 à 6G) aubstinés per 1 à 3 substituants obolists parmi hologène. Oil a lacoyle, a lecoylor, y tillocoviterity, et le formontal pour et al acceptancy et acceptancy per substitue in the lacoyle contentral parties per la proposition out the lacoyle contentral parties per la per la color de la color per la despise pour et extra même portes I et a substituants (bolists parmi hologène. Oil a lacoyle, a lacoylory tillocoviterity), et life formontale color et acceptance a la color de lacoyle et al color et al col cyclylthio aromatique (§ 16 chalhons) comprenant 1 à 4 hétéroatomes choisis per N. S on O et éventuellement lui même substitué (par hépégien, OH, atopote, alcoyote, alcoyote, CGS, accordor, COOH, abcordor, CRO to Mish, on S, est propagife entablishe partier point ulti-même point a 3 substituins (choisis permit halogène, OH, alcoyle, alcoylosy, CFs, COOH, alcoylosy, CFs, CCFs, COOH, alcoylosy, CFs, CCFs, COOH, alcoylosy, CFs, CCFs, COOH, alcoylosy, CFs, CFs, CFs, COOH, alcoylosy, CFs, CFs, CFs, CFF, con alcoylosy, CFs, CCFs, CCFs, COOH, alcoylosy, CFs, CFs, col. alcoylosy, CFs, CFs, col. alcoylosy, CFs, CFs, col. alcoylosy, CFs, CFFs, col. alcoylosy, CFs, CFs, col. alcoylosy, CFs, col. alcoylosy, CFs, CFs, co IC), sous ses formes dissiéréoisomères ou leurs mélanges, ainsi que ses seis. Ces nouvesux dérivés sont des agents antimicrobier particulièrement intéressants.

PCT/FR00/02541

DERIVES DE LA OUINOLYL PROPYL PIPERIDINE, LEUR PREPARATION ET LES COMPOSITIONS OUI LES CONTIENNENT

La presente invention concerne des dérivés de quinolyl propyl pipéridine de formule sénérale:

ε

qui sont actifs comme antimicrobiens. L'invention concerne également leur préparation et les compositions les contenant.

Dans la demande de brevet WO 99/37635 ont été décrits des dérivés de quinolyl propyl pipéridine antimicrobiens, de formule générale:

2

dans laquelle le radical R, est notamment alcoxy (C1-6), R₃ est hydrogène, R₃ est en position -2 ou -3 et représente alcoyle (C1-6) pouvant être éventuellement substitué par 1 à 3 substituants choisis parmi thiol, halogène, alcoylthio, trifluorométhyl, alcoylcaycarbonyle, alcoylcarbonyle, phénylalcoyle éventuellement substitué, phénylalcoyle éventuellement substitué, hétéroaroyle éventuellement substitué., hétéroaroyle éventuellement substitué., hétéroaroyle éventuellement substitué..., n est 0 à 2, m est 1 ou 2 et A et B sont notamment oxygène, souffe, sulfinyle, sulfinyle, alcènyle alcènylearbonyle, hydroxy, amino ...

15

8

WO 01/25227

PCT/FR00/02541

Dans la demande de brevet européen EP30044 ont été décrits des dérivés de quinoléine utiles comme cardiovasculaires, répondant à la formule générale :

dans laquelle R, est notamment alcoyloxy, A-B est -CH₂-CH₂-, -CHOH-CH₂-, -CH₂-CHOH-, -CH₂-CCHOH-, -CH₂-CO- ou -CO-CH₂-, R, est H, OH ou alcoyloxy, R₃ est éthyle ou vinyle, R₃ est notamment alcoyle, bydroxyalcoyle, cycloalcoyle, hydroxy, alcenyle, alcynyle, tétrahydroftnyle, phénylalcoyle, diphénylalcoyle éventuellement substitué, phénylalcenyle éventuellement substitué, phénylalcoyle éventuellement substitué, alcoyle ou forme avec R₃ un radical cycloalcoyle.

Il a maintenant été trouvé, et c'est ce qui fait l'objet de la présente invention, que les produits de formule générale (I) pour lesquels :

9

R1 est un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un radical hydroxy,

R' i est un atome d'hydrogène, ou peut représenter halogène lorsque R, est également un atome d'halogène, et

R° est un atome d'hydrogène, ou bien

15

 $R_{\scriptscriptstyle \parallel}$ et R° forment ensemble une liaison et

R'1 est un atome d'hydrogène,

R₂ représente un radical carboxy, carboxyméthyle ou carboxy-2 éthyle, et

83 substituants choisis parmi hydroxy, halogène, oxo, carboxy, alcoyloxycarbonyle alcoyloxy, alcoylthio ou parmi un radical phényle, phénylthio ou phénylalcoythio pouvant eux-même porter 1 à 4 substituants [choisis parmi halogène, hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, carboxy, alcoyloxy alcoyloxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, carboxy, alcoyloxorarbonyle, cyano, acétamido (1 à 4C) ou amino] ou parmi un radical cycloalcoyle ou cycloalcoylthio dont la partie cyclique contient 3 à 7 chaînons, ou parmi un radical hétérocyclyle ou hétérocyclylthio aromatique de 5 à 6 chaînons comprenant 1 à 4 hetéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre et éventuellement eux-même substitués [par

PCT/FR00/02541

halogene, hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, oxo, carboxy, alcoyloxycarbonyle, cyano ou arnino], ou R₁ représente un radical propagyle substitué par un radical phényle pouvant hu même porter 1 à 4 substituants [choisis parmi halogène, hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, carboxy, alcoyloxyyarbonyle, cyano ou arnino], ou substitué par un radical hétérocyclyle arromatique de 5 à 6 chainons comprenant 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène ou le souffe et éventuellement lui-même substitué [par halogène, hydroxy, alcoyloxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, oxo, carboxy, alcoyloxyycarbonyle, cyano ou amino], ou R₃ représente cinnamyle ou 4-phénylbiuten-3-yle, ou bien

'n

ន

R₃ représente un radical hydroxyméthyle, alcoyloxycarbonyle, alcoyloxycarbonylméthyle ou alcoyloxycarbonyl-2-éthyle (dont les portions alcoyle contiennent 1 à 6 atomes de carbone) et

cyclique contient 3 à 7 chaînons, ou par un radical hétérocyclythio aromatique de 5 à R3 représente un radical alcoyte (1 à 6 atomes de carbone) substitué par un radical 6 chaînons comprenant 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène ou le phényithio pouvant lui même porter 1 à 4 substituants [choisis parmi halogène, alcoyloxycarbonyle, cyano ou amino], par un radical cycloalcoyithio dont la partie cyano ou amino] ou R3 représente un radical propargyle substitué par un radical phényle pouvant lui même porter 1 à 4 substituants [choisis parmi halogène, hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, carboxy, alcoyloxycarbonyle, cyano ou amino], ou substitué par un radical cycloalcoyle contenant 3 à 7 chaînons ou substitué par un radical hétérocyclyle aromatique de 5 à 6 chaînons comprenant 1 à 4 carboxy, soufre et éventuellement lui même substitué [par halogène, hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, oxo, carboxy, alcoyloxycarbonyle, hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre et éventuellement hi-même hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, trifluorométhoxy, oxo, carboxy, alcoyloxycarbonyle, cyano ou amino], substitué [par halogène, hydroxy, alcoyle, 15 30 35 3

et R₄ représente un radical alcoyle (contenant 1 à 6 atomes de carbone), alcényl-CH₇ou alcynyl-CH₇- dont les parties alcényle ou alcynyle contiement 2 à 6 atomes de carbone

étant entendu que les radicaux et portions alcoyle sont en en chaîne droite ou ramifiée,

WO 01/25227

sous leurs formes diastéréoisomères ou leurs mélanges, ainsi que leurs sels, sont de puissants agents antibactériens.

Il est entendu que les radicaux et portions alcoyle sont en chaîne droite ou ramitiée et contiennent (sauf mention spéciale) I à 4 atomes de carbone, et que dans l'alternative où R, ou R', repésentent un atome d'halogène ou lorsque R, porte un substituant halogène, cehui-ci peut être choisi parmi fluor, chlore, brome ou iode. De préférence le fluor.

Dans la formule générale ci-dessus, lorsque R, porte un substituant hétérocyclyle aromatique, ce dernier peut être choisi (à titre non limitatif) parmi thiényle, furyle, pyrrolyle, imidazolyle, thiazolyle, thiazolyle, thiadiazolyle, coxadiazolyle, tetrazolyle, pyridyle, pyridzinyle, pyrazinyle, pyrimidinyle. Il est également entendu que dans la définition de R, le radical alcoyle substitué ne porte simultanément qu'un seul radical cyclique.

Selon l'invention, les produits de formule générale (I) peuvent être obtenus par condensation de la chaîne R, sur le dérivé de quinolyl propyl pipéridine de formule générale:

dans laquelle R4 est défini comme précédemment, R", et R", représentent des atomes d'hydrogène ou forment ensemble un radical oxo et R', représente un radical carboxy,

carboxyméthyle ou carboxy-2 éthyle protégés, ou un radical alcoyloxycarbonyle, alcoyloxycarbonylméthyle ou alcoyloxycarbonyl-2-éthyle, pour obtenir un dérivé de quinolyl propyl pipéridine de formule générale:

pour lequel R", R", R', et R, sont définis comme ci-dessus et R, est défini comme précédemment,

suivie le cas échéant de l'élimination du radical protecteur d'acide,

'n

puis le cas échéant suivie de la réduction du radical oxo représenté par R"; et R"; en un alcool pour lequel R, représente hydroxy puis éventuellement de l'halogénation si l'on veut obtenir un dérivé de quinolyl propyl pipéridine pour lequel R1 est un atome d'halogène, et éventuellement de la déhydrohalogénation du dérivé halogéné correspondant, pour obtenir un dérivé de quinolyl propyl pipéridine pour lequel R1 et R° forment ensemble une lisison, ou bien de la dihalogénation du produit de formule générale (III) pour lequel R", et R", forment ensemble un radical oxo pour obtenir un dérive de quinolyl propyl pipéridine pour lequel R, et R'1 sont des atomes d'halogène,

10

et/ou le cas échéant suivie de la réduction de l'acide protégé sous forme d'un radical R'2 en position -3 de la pipéridine, en un radical hydroxyméthyle et éventuellement de la transformation en un radical carboxyméthyle ou carboxy-2 éthyle selon les méthodes

habituelles, 15 puis éventuellement suivie de l'élimination du radical protecteur d'acide et éventuellement de la transformation du produit obtenu en un sel. La condensation de la chaîne R3 sur la pipéridine s'effectue avantageusement par action d'un dérivé de formule générale :

3 R₃-X

20

p.toluènesulfonyle, en opérant en milieu anhydre, de préférence inerte (azote ou argon dans laquelle R, est défini comme précédemment et X représente un atome d'halogène, un radical méthylsulfonyle, un radical trifluorométhylsulfonyle ou présence d'une base telle qu'une base organique azotée (par exemple triéthylamine) ou une base minérale (carbonate alcalin: carbonate de potassium par exemple) à une par exemple) dans un solvant organique tel qu'un amide (diméthylformamide par exemple), une cétone (acétone par exemple) ou un nitrile (acétonitrile par exemple) en De préférence, on fait agir un dérivé pour lequel X est un atome de brome ou d'iode. température comprise entre 20°C et la température de reflux du solvant.

22

PCT/FR00/02541

PCT/FR00/02541

WO 01/25227

Lorsque R3 représente propargyle substitué par phényle, cycloalcoyle ou hétérocyclyle, il est souvent préférable de condenser un halogénure de propargyle, puis de substituer la chaîne par un radical phényle, cycloalcoyle ou hétérocyclyle.

non d'un iodure de métal alcalin comme par exemple l'iodure de potassium ou de Dans cette alternative, l'addition de la chaîne propargylique s'effectue au moyen de bromure de propargyle, dans les conditions énoncées ci-dessus pour R, en présence ou sodium. ហ

palladium et d'iodure cuivreux, à une température comprise entre 20°C et la Lorsqu'il s'agit de la substitution par un radical phényle ou hétérocyclyle, la réaction présence de triéthylamine, en milieu anhydre dans un solvant tel qu'un amide présence d'un sel de palladium contine par exemple le tétrakis triphényiphosphine s'effectue par action d'un halogénure dérivé du radical cyclique à substituer, en (diméthylformanide par exemple) ou un nitrile (acétonitrile par exemple) et en température de reflux du solvant. ខ្ព

Lorsqu'il s'agit de la substution par un groupement cycloalkyle, la réaction s'effectue action d'une cycloalcanone suivi de la désoxygénation de l'alcool intermédiaire selon par action d'un organolithien comme le n.butyllithium ou le tert-butyllithium sur le par exemple le tétrahydrofurane à une température comprise entre -78 et 0°C, puis dérivé propargylique obtenu précédemment, en milieu anhydre dans un éther comme les méthodes classiques. 12 20 Il est entendu que, lorsque les radicaux alcoyle représentés par R3 portent des substituants carboxy ou amino, ces derniers sont préalablement protégés, puis libérés après la réaction. On opère selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la molécule, notamment selon les méthodes décrites par T.W. Greene et P.G.M. Wuts,

Protective Groups in Organic Synthesis (2th ed.), A. Wiley - Interscience Publication (1991), ou par Mc Omie, Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press (1973)25

facilement hydrolysables. A titre d'exemple peuvent être cités les esters méthylique, benzylique, tertiobutylique, ou bien les esters de phénylpropyle ou de propargyle. Le radical carboxy protégé représenté par R'2 peut être choisi parmi les esters Eventuellement la protection du radical carboxy s'effectue simultanément à la réaction. Dans ce cas le produit de formule générale (II) mis en oeuvre porte un radical $R'_2 = carboxy$. 9

PCT/FR00/02541

La réduction du radical oxo en un alcool s'effectue selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la molécule, notamment par action d'un agent réducteur comme par exemple un hydrure (borohydrure alcalin : borohydrure de sodium par exemple, bydrure d'aluminium et de lithium ou hydrure de diisoburyl aluminium) en opérant de préférence dans sous atmosphère inente, dans un solvant organique comme un alcool (méthanol, éthanol, isopropanol par exemple), ou un éther (par exemple tétrahydrofuranne) ou un solvant chloré (par exemple dichorométhane) à une température de reflux du solvant.

R'i est un atome d'halogène, à partir du dérivé pour lequel R'i est hydroxy, peut être souffe, trifluorure de bis(2-méthoxyéthyl)amino souffe (Deoxofluor®), trifluorure de L'halogénation destinée à obtenir un dérivé de quinolyl propyl quinolèine pour lequel mise en ocuvre en présence d'un trifluorure d'aminosoufre (trifluorure de diéthylamino soufre, au moyen d'un réactif comme un halogénure de têtra alkylammonium, de tri alkyl benzylammonium ou de tri alkyl phénylammonium ou au moyen d'un tétrashuorure de soufre (J. Org. Chem., 40, 3808 (1975)), trishuorure de diéthylamino soufre (Tetrahedron, 44, 2875 (1988)), trifluorure de bis(2-méthoxyéthyf)amino soufre (Deoxosluor®). Alternativement la réaction de shoration peut aussi s'effectuer au morpholino soufre par exemple) ou alternativement en présence de tétrafluorure de balogénure de métal alcalin additionné éventuellement d'un éther couronne. La réaction de fluoration peut être également mise en oeuvre par action d'un agent de fluoration comme un fluorure de soufre [par exemple trifluorure de morpholino soufre, moyen d'un agent de fluoration comme l'hexafluoropropyl diéthylamine (JP 2 039 546) ou la N-(chloro-2 trisluoro-1,1,2 éthyl) diéthylamine. 2 13 . 2

Lorsque l'on met en oeuvre un halogénure de tétra alkylammonium, ce demier peut être choisi, à titre d'exemple, parmi les halogénures de tétra méthylammonium, de tétra éthylammonium, de tétra propylammonium, de tétra butylammonium (tétra nbutylammonium par exemple), de tétra pentylammonium, de tétra cyclohexylammonium, de tri éthyl méthylammonium de tri butyl méthylammonium, ou de tri méthyl propylammonium.

On opère dans un solvant organique tel qu'un solvant chloré (par exemple dichlorométhane, dichloréthane, chloroforme) ou dans un éther (tétrahydrofurane, dioxanne par exemple) à une température comprise entre -78 et 40°C (de préférence entre 0 et 30°C). Il est avantageux d'opérer en milieu inerte (argon ou azote notamment).

35

WO 01/25227 PCT/FR00/02541

Il est également possible d'opérer par traitement par un agent d'halogénation comme le chlorure de thionyle ou trichlorure de phosphore dans un solvant organique tel qu'un solvant chloré (dichlorométhane, chloroforme par exemple), à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

La dibalogénation du produit de formule générale (III) pour lequel R", et R", forment ensemble un radical oxo pour obtenir un dérivé de quimolyl propyl pipéridine pour lequel R; et R', sont des atomes d'halogène peut être mise en oeuvre dans des conditions analogues à celles de l'halogénation ci-dessus.

La debydrohalogenation du dérivé halogéné obtenu à partir du dérivé pour lequel R₁ est hydroxy peut être mise en oeuvre notamment par traitement par le diazabicyclo[5,4,0]undéc-7-êne dans un solvant organique aromatique (toluène par exemple), à une température comprise entre 20°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

La réduction de l'acide protégé sous forme d'un radical R'; en position -3 de la pipéridine, en un radical hydroxyméthyle s'effectue selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la molécule, notamment on opère par action d'un hydrure (hydrure d'aluminium et de lithium ou hydrure de diisobutyl aluminium par exemple) dans un solvant tel qu'un éther (tétrahydrofurane par exemple) à une température comprise entre 20 et 60°C.

La transformation du radical hydroxyméthyle en position -3 de la pipéridine en un radical carboxyméthyle s'effectue selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la molécule, notarument elle peut être mise en ocuvre par action d'un agent d'halogénation comme par exemple le chlonure de thionyle ou le trichlonure de phosphore ou le tribromure de phosphore puis d'un cyanure alcalin (cyanure de potassium ou cyanure de sodium par exemple) pour préparer le dérivé cyanométhyle correspondant, suivie de l'hydrolyse du nitrile.

L'halogénation peut être effectuée dans un solvant chloré (dichlorométhane, chloroforme par exemple), à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du solvant.

30 La réaction du cyanure alcalin peut être mise en oeuvre dans un solvant comme le diméthylsulfoxyde, un amide (diméthylformamide par exemple), une cétone (acétone par exemple), un éther comme par exemple le tétrahydrofurane ou un alcool comme

PCT/FR00/02541

par exemple le méthanol ou l'éthanol, à une température comprise entre 20°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

L'hydrolyse du nitrile s'effectue selon les méthodes classiques qui n'altèrent pas le reste de la molécule, notamment par action de l'acide chlorhydrique en milieu méthanolique, à une température comprise entre 20 et 70°C, suivi de la saponification de l'ester obtenu (par exemple par l'hydroxyde de sodium dans un mélange de dioxane et d'eau), ou bien directement par action de l'acide sulfurique aqueux à une température comprise entre 50 et 80°C.

La transformation du radical hydroxyméthyle en position -3 de la pipéridine en un radical carboxy-2 éthyle s'effectue par exemple à partir du dérivé halogéné, préparé comme décrit ci-dessus, par condensation du sel de sodium du malonate de diéthyle suivie de l'hydrolyse acide en milieu aqueux du produit obtenu.

9

L'élimination le cas échéant du radical protecteur d'acide pour obtenir un dérivé de quinoly) propyl pipéridine pour lequel R₂ est un radical carboxy, s'effectue selon les méthodes habituelles, notamment par hydrolyse acide ou saponification de l'ester R'₂. Notamment on fait agir la soude en milieu hydroorganique, par exemple dans un alcool comme le méthanol ou un éther comme le dioxame, à une température comprise entre 20°C et la température de reflux du mélange réactionnel. On peut également mettre en oeuvre l'hydrolyse en milieu chlorhydrique aqueux à une température comprise entre 20 20 et 100°C.

Le dérivé de quinolyl propyl pipéridine de formule générale (II) ou l'acide correspondant pour lequel R', représente un radical carboxy, peut être préparé selon ou par analogie avec les méthodes décrites ci-après dans les exemples ou selon ou par analogie avec les méthodes décrites dans la demande de brevet européen EP 30044 ou dans la demande internationale WO 99/37635. Les intermédiaires des dérivés de quinolyl propyl pipéridine pour lesquels R₄ représente alcényl-CH₂O- ou alcynyl-CH₂O- peuvent être obtenus par analogie avec la préparation des intermédiaires pour lesquels R₄ est alcoyloxy, par action du dérivé halogéné correspondant sur le dérivé de quinolèine hydroxylé en position-6.

25

30 Le dérivé carboxy-2 éthyle protégé de formule générale (II) peut être obtenu selon ou par analogie avec la méthode décrite dans la demande internationale 'WO 99/37635 suivie de l'hydrolyse du nitrile et de l'esterification de l'acide ainsi obtenu, ou peut être préparé selon ou par analogie avec les méthodes décrites ci-après dans les exemples.

WO 01/2527

PCT/FR00/02541

10

Il est entendu que les dérivés de formule générale (I), (II), ou leurs intermédiaires de départ peuvent exister sous forme cis ou trans au niveau des substituants en position -3 et -4 de la pipéridine. Les dérivés de configuration trans peuvent être obtenus à partir des dérivés de configuration cis selon ou par analogie avec la méthode décrite dans la demande internationale WO 99/37635.

Les dérivés de quinolyl propyl pipéridine de formule générale (I) peuvent être purifiés le cas échéant par des méthodes physiques telles que la cristallisation ou la chromatographie.

Par ailleurs il est entendu que lorsque R', est un atome d'hydrogène et R, est hydroxy 10 ou halogène, il existe des formes diastéréoisomères et que les formes diastéréoisomères et leurs mélanges entrent aussi dans le cadre de la présente invention. Ces derniers peuvent être notamment séparés par chromatographie sur silice ou par Chromatographie Liquide Haute Performance (CLHP).

Les dérivés de quinolyl propyl pipéridine de formule générale (I) peuvent être transformés en sels d'addition avec les acides, par les méthodes connues. Il est entendu que ces sels entrent aussi dans le cadre de la présente invention.

Comme exemples de sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables, peuvent être cités les sels formés avec les acides minéraux (chlorthydrates, bromhydrates, sulfates, nitrates, phosphates) ou avec les acides organiques (succinates, 20 fumanties, tartrates, acétates, propionates, maléates, citrates, méthanesulfonates, éthanesulfonates, phénylsulfonates, p.toluènesulfonates, iséthionates, naphrylsulfonates

ou camphorsulfonates, ou avec des dérivés de substitution de ces composés).

Certains des dérivés de quinolyl propyl pipéridine de formule générale (1) portant un radical carboxy peuvent être transformés à l'état de sels métalliques ou en sels d'addition avec les bases azotées selon les méthodes connues en soi. Ces sels entrent également dans le cadre de la présente invention. Les sels peuvent être obtenus par action d'une base métallique (par exemple alcaline ou alcalino terreuse), de l'ammoniac ou d'une amme, sur un produit selon l'invention, dans un solvant approprié tel qu'un

PCT/FR00/02541

11

alcool, un ether ou l'eau, ou par réaction d'échange avec un sel d'un acide organique. Le sel formé précipite après concentration éventuelle de la solution, il est séparé par filtration, décantation ou lyophilisation. Comme exemples de sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être cités les sels avec les métaux alcalins (sodium, potassium, lithium) ou avec les métaux alcalinoterreux (magnésium, calcium), le sel d'ammonium, lés sels de bases azotées (éthanolamine, diéthanolamine, triméthylamine, tritethylamine, méthylamine, propylamine, diisopropylamine, NN-dinéthyléthanolamine, benzylamine, dicyclobexylamine, benzylamine, quinine, choline, arginine, lysine, leucine,

Les dérivés de quinolyl propyl pipéridine selon l'invention sont des agents antibactériens particulièrement intéressants.

dibenzylamine).

9

In vitro, sur germes gram positifs les dérivés de quinolyl propyl pipéridine selon l'invention se sont montrés actifs à des concentrations comprises entre 0,015 et 4 µg/ml sur Staphylococcus aureus ASS155 résistante à la méticilline, ainsi que la majorité d'entre eux à des concentrations comprises entre 0,06 et 8 µg/ml sur Streptococcus pneumonlae IP53146 et à des concentrations comprises entre 0,12 et 64 µg/ml sur Enterococcus faecium ATCC19434 ou H983401 et sur germes gram négatifs, ils se sont montrés actifs à des concentrations comprises entre 0,12 et 32 µg/ml sur Moraxella catharrhalis IPA152 ; in vivo, ils se sont montrés actifs sur les infections expérimentales de la souris à Staphylococcus aureus IP8203 à des doses comprises entre 10 et 150 mg/kg par voie sous cutanée (DC,10) et pour certains d'entre eux à des doses comprises entre 20 et 150 mg/kg par voie orale.

Enfin, les produits selon l'invention sont particulièrement intéressants du fait de leur 25 faible toxicité. Aucun des produits n'a manifesté de toxicité à la dose de 100 mg/kg par voie sous cutanée chez la souris (2 administrations).

Parmi les produits selon l'invention, plus particulièrement intéressants sont les dérivés de quinolyl propyl quinolèine de formule générale (I) pour lesquels :

WO 01/25227

PCT/FR00/02541

12

R. est un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un radical hydroxy,

R'i est un atome d'hydrogène, et

R° est un atome d'hydrogène, ou bien

R₁ et R° forment ensemble une liaison et

R', est un atome d'hydrogène,

Ra représente un radical carboxy ou carboxyméthyle, et

Ry représente un radical alcoyle (1 à 6 atomes de carbone) substitute par 1 à 3 substituants choisis parmi halogène, oxo, alcoyloxy, alcoythio ou parmi un radical phényle ou phénylthio pouvant eux-même porter 1 à 4 atomes d'halogène ou parmi un

- radical cycloalcoyle ou cycloalcoythio dont la partie cyclique contient 3 à 7 chainons, ou parmi un radical hétérocyclyle ou hétérocyclythio aromatique de 5 à 6 chainons comprenant 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre et éventuellement eux-même substitués par halogène, ou R3 représente un radical propargyle substitué par un radical phényle pouvant lui même porter 1 à 3 substituants halogène, ou propargyle substitué par un radical hétérocyclyle aromatique de 5 à 6 chainons comprenant 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre, ou R3 représente cinnamyle, ou bien
- Rs représente un radical hydroxyméthyle, alcoyloxycarbonyle ou alcoyloxycarbonylméthyle (dont les portions alcoyle contiennent 1 à 6 atomes de carbone) et
- 20 R₃ représente un radical alcoyle (1 à 6 atomes de carbone) substitute par un radical hétérocyclythio aromatique de 5 à 6 chaînons comprenant 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre ou R₃ représente un radical propargyle substitute par un radical hétérocyclyle aromatique de 5 à 6 chaînons comprenant 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre,
- 25 et R4 représente un radical alcoyle (contenant 1 à 6 atomes de carbone),

les radicaux et portions alcoyle étant en en chaîne droite ou ramifiée, ainsi que les formes diastéréoisomères ou leurs mélanges, ainsi que leurs sels.

et parmi ces produits, plus spécialement préférés sont les produits suivants:

acide (3R,4R)-4-[3-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiényl-thio)éthyl]pipéridine-3-acétique,

3

PCT/FR00/02541

13

acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl] pipéridine-3-acétique;

acide (3R,4R)-4-[3-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-i-[2-(2-thiényl-sulfanyl)êthyl]pipéridine-3-acétique;

acide (3R,4R)-1-[2-(3-fluorophénylhio)éthyl]-4-[3-hydroxy-3-(6-méthoxy-quinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-acétique;

acide (3R,4R)-4-[3-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-tri-fluorophényl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylique.

Les produits cités dans les exemples sont particulièrement préférés ; les dérivés de quinolyl propyl pipéridine ci-après sont également des produits intéressants :

Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-phénylbuty]pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2-fluorophényl)buty]pipéridine

3-carboxylique

 Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(3-flucrophényl)butyl]pipéridine-3-carboxylique
 Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-flucrophényl)propyl]pipéridine-

3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(4-fluorophenyl)butyl]piperidine2 contameliana

20 3-carboxylique Acide (3R,4R)-4[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3-difluorophényl)propyl] pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R)-4[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2,3-difluorophényl)butyl] 25 Acide (3R,4R) 4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propy/]-1-[3-(2,6-difluorophényl)propy/] pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy/]-1-[4-(2,6-difluorophényl)buty/] pipéridine-3-carboxylique

pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-chlorophényl)propyl]

yo pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2-chlorophényl)butyl] pipéridine

3-carboxylique

WO 01/25227

PCT/FR00/02541

14

Acide (3R,4R)-4 [3-(6-methoxyquimolin-4-y1)propyl]-1-[3-(3-chlorophenyl)propyl] piperidine-3-carboxylique

Acide (3R,4R).4-[3-(6-méthoxyquimolin.4-yl)propyl]-1-[4-(3-chlorophényl)buryl] pipéridine 3-enthoxylinne Acide (3R,4R)-4[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[3-(4-chlorophényl)propy]]
pipéridine-3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[4-(4-chlorophényl)buty]] pipéridine-

Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3-dichlorophényl)propyl] pipéridine-3-carboxylique

ព

Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyy]-1-{4-(2,3-dichlorophényl)buryl] pipéndine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-{3-(2,6-dichlorophény1)propy}} pipéridine-3-carboxylique

15 Acide (3R,AR) 4-[3-(6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[4-(2,6-dictolorophényl)butyl] pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)pxopyl]-1-[3-(2-méthylphényl)propyl] pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{4-(2-méthylphényl)butyl]pipéridine-20 3-carboxylique

Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)pxopyl]-1-[5-(2-méthylphényl)pentyl]
pipéridine-3-carboxylique
Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthylphényl)propyl]
pipéridine-3-carboxylique

25 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(3-méthylphényl)butyl]pipéridine 3-carboxylique Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-méthylphényl)propyl] pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(4-methytphenyl)buryl]piperidine30 3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-methoxyphenyl)propyl]

pipéridine-3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2-méthoxyphényl)butyl]
pipéridine-3-carboxylique

35 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthoxyphényl)propyl] pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)progy1]-1-[4-(3-méthoxyphény1)buty1] pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-méthoxyphényl)propyl] Acide (3R,4R)-4[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(4-méthoxyphányl)buryl] pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)pxopyl]-1-[3-(2-trifluorométhylphényl) propyl]pipéridine-3-carboxylique pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-trifluorométhylphényl)propyl] Acide (3R,4R)-4{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[4-(2-trifluorométhylphényl)buryl] pipéridine-3-carboxylique 9

Acide (3R,4R)-4[3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[4-(3-trifluorométhylphésyl)buryl] pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R).4-[3-(6-méthoxyquinolin.4-yl)propyl]-1-[3-(4-trifluorométhylphényl)propyl] pipéridine-3-carboxylique 35

pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(4-trifluorométhylphényl)buryl] pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-phénylthio-propyl]pipéridine-3carboxylique

20

Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-fluorophénylthio)propyl] Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluorophénylthio)propyl] sipéridine-3-carboxylique

pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-fluorophénylthio)propyl] Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)pxopyl]-1-[2-(4-fluorophénylthio)éthyl] ripéridine-3-carboxylique 35

Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3-difluorophénylthio)propyl] Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3-difluorophénylthio)éthyl] pipéridine-3-carboxylique nipéridine-3-carboxylique 39

Acide (3R,4R)4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-[2-(2,6-difluorophénylthio)èthy1] pipéridine-3-carboxylique pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R).4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[3-(2,6-diflucrophényithio)propy] pipéridine-3-carboxylique 35

WO 01/25227

PCT/PR00/02541

16

Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-chlorophénylthio)éthyl] pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy/]-1-[3-(2-chlorophénylthio)propy/] pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-chlorophénylthio)propyl] Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-chlorophétylthio)éthyl] pipéridine-3-carboxylique

s

Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyy]-1-[2-(4-chlorophénylthio)èthyj] pipéridine-3-carboxylique

pipéridine-3-carboxylique

2

Acide (3R,4R).4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-chlorophénylthio)propyl] pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R).4-[3-(6-méthoxyquinolin.4-y1)propy1]-1-[2-(2,3-dichloxophénylthio)éthy1] pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3-dichlorophénythio)propyl] Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquimolin-4-y1)propy1]-1-[2-(2,6-dichlorophénythio)éthy1] pipéridine-3-carboxylique 15

Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,6-dichlorophénylthio)propyl] pipéridine-3-carboxylique

pipéridine-3-carboxylique

2

Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-méthylphénylthio)propyl] $Acide \ (3R,4R). 4-[3-(6-methoxyquimolin.4-yl)propyl]-1-[2-(2-methylphenyllthio)ethyl]$ pipéridine-3-carboxylique pipćridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthylphénylthio)propyl] Acide (3R,4R) 4[3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-méthythténylthio)éthyl] pipéridine-3-carboxylique 25

Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-méthylphánylthio)éthyl] pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-méthylphénylthio)propyl] pipéridine-3-carboxylique pipéridine-3-carboxylique 30

Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[2-(2-trifluorométhylhénylthio)éthyl] pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-triflurométhylphénylthio) propyl]pipéridine-3-carboxylique 35

PCT/FR00/02541

11

Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl]propy]]-1-[2-(3-trifluorométhylphénylthio) ethyl]pipéndine-3-carboxylique Acide (3R,4R)-4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3-trifl.wométhylphénylthio) propylpipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R) 4-{3·(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]}-1-{2·(4-trifluorométhylphénylthio) éthyl]pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R) 4-{3·(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]}-1-{3·(4-trifluométhylphénylthio) propyl]pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-méthoxyphénylthio)èthyl] pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-méthoxyphénylthio)propyl]

ន

Acade (.3K.4K).4-15-10-methoxyqumolim.4-yi)propyl.1-13-(2-methoxyphdaylthio)propyl piperidine-3-carboxylique Acide (3R,4R).4-[3-(6-methoxyqumolim.4-yi)propyl]-1-[2-(3-methoxyphenylthio)ethyl] prperidine-3-carboxylique

15 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthoxyphénylthio)propyl]

pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4 [3-(6-methoxyquinolin-4-yl)pxopyl]-1-[2-(4-methoxyptkmyltino)ethyl] piperidine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-méthoxyphénylthio)propyl] pipéridine-3-carboxylique

20 pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R)-4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[cyclopropylméthyl]pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R)-4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(cyclopropyl)éthyl]pipéridine-3-Acide (3R,4R)-4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(cyclopropyl)éthyl]pipéridine-3Acide (3R,4R) 4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)pxopyl}-1-[cyclobutylmethyl]pipëridine-3-carboxylique
 Acide (3R,4R) 4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)pxopyl]-1-[2-(cyclobutyl)ethyl]pipëridine-3-

carboxylique

Acide (3R,4R)-4{3-(6-méthoxyqumolin-4-yl)propyl}-1-[2-(cyclobutyl)ethyl]pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R).4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[cyclopentylméthyl]pipéridine-3-carboxytique
Acide (3R,4R).4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentyl)éthyl]pipéridine-3-carboxytique
Acide (3R,4R).4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[cyclobexylméthyl]pipéridine-3-Acide (3R,4R).4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[cyclobexylméthyl]pipéridine-3-

30

carboxylique
35 Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclobrayl)&thyl]pipéridine-3-

carboxylique

WO 01/25227

PCT/PR00/02541

18

Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(cyclopropylthio)èthyl]pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(cyclopropylthio)propyl} pipéridine-3-carboxylique

s

Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cycloburylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(cycloburylthiopropyl]pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R).4-{3-(6-methoxyquinolin.4-yl)propyl]-1-{2-(cyclopentylthio)ethyl]piperidine-3-carboxylique

유

Acide (3R,4R) 44[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(cyclopernylthio)propyl]pripéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R) 4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(cyclohexylthio)propyl]pipéridine-3-carboxylique

15 Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-méthylthioéthyl]pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R).4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-méthylthiopropyl]pipéridine-3-carboxylique

 $Acide (3R,4R) + [3-(6-m\'ethoxyquinolin + yl)propyl] \cdot 1 \cdot [2-\'ethyltbio\'ethyl]pip\'eridine \cdot 3-$

20 carboxylique Acide (3R,4R)-4f3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)p

Acide (3R,4R).4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-éthythiopropyl]pipéridine-3-carboxylique
Acide (3R,4R).4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(n-propylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique

25 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(n-propylthio)propyl]pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(n-burylthio)èthy]pipéridine-3-

carboxylique
Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(n-butylthio)propyl]pipéridine-330 carboxylique

carboxylique Acide (3R,4R)-4/3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(thien-2-yl)thiopropyl]pipéxidine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy/]-1-[4-(thien-2-yl)butyl]pipéridine-3-

35 Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(5-chloro-thien-2-yl)propyl] pipéridine-3-carboxylique

PCT/FR00/02541

13

Acide (3R,4R) 443-(6 méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[4-(5-chloro-thien-2-yl)buryl] pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4{3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(5-chloro-thier-2-yl)thioéthyl] pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(5-chloro-thien-2-yl)thiopropyl]
pipéridine-3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-chloro-thien-2-yl)propyl]
pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R).4[3-(6-methoxyquinolin.4-yl)propyl]-1-[4-(3-chloro-thien.2-yl)butyl]
pipéridine.3-carboxylique
Acide (3R,4R).4-[3-(6-méthoxyquinolin.4-yl)propyl]-1-[2-(3-chloro-thien.2-yl)thioéthyl]
pipéridine.3-carboxylique

9

Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[3-(3-chloro-thien-2-yl)thiopropy]] pipéridine-3-carboxylique

15 Acide (3R,4R)-4[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(5-méthyl-thien-2-yl)propyl] pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(5-méthyl-thien-2-yl)buryl]

piperidine-3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(5-méthyl-thien-2-yl)thioéthyl]

20

piperidine-3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(5-méthyl -thien-2-yl)thiopropyl]
piperidine-3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthyl -thien-2-yl)propyl]

pipéridine-3-carboxylique

25 Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(3-méthyl-thien-2-yl)butyl] pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-méthyl-thien-2-yl)thioéthyl] pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-methyl-thien-2-yl)thiopropyl]

Acide (3R,4R)4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-3-yl)propyl]piperidine-3-

Acide (38,4R)-4{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[4-(thien-3-yl)butyl]pipéridine-3-carboxylique Acide (38,4R)-4{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(thien-3-yl)thioéthyl]pipéridine-3-

carboxylique

carboxylique

35

WO 01/25227

PCT/FR00/02541

Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thica-3-yl)thiopxopyl]pipéridine 1-catronolina

20

Acide (3R,4R).4-[3-(6-méthoxyquinolin.4-yl)propyl]-1-[3-(fur.2-yl)propyl]pipéridine-3.

Acide (3R,4R)-4[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[4-(fur-2-yl)buty]]pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[2-(fur.2-yl)trioèthyl]pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R).4-[3-(6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(fur-2-yl)thiopropyl]pipéridine-3carbovolinne

9

Acide (3R,4R).4-[3-(6-méthoxyquinolin.4-yl)propyl]-1-[3-(fur.3-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R) 4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy]-1-{4-(fur-3-y1)buty1]pipéridine-3eurooxylique Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(fur-3-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(îu-3-yl)thiopropyl]pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1-méthyl-pymol-2-yl)propyl]

pipéridine-3-carboxylique
 Acide (3R, AR) 44[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(1-méthyl-pyrrol-2-yl)butyl]
 pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1-méthyl-pymol-2-yl)thioéthyl]
pipéridine-3-carboxylique
25 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1-méthyl-pymol-2-yl)thiopropyl]

pipéridine 3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1-méthyl-pymol-2-yl)propyl]
pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(1-méthyl-pyrrol-3-yl)bunyl]
pipéridine-3-carboxylique
Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1-méthyl-pyrrol-3-yl)thioéthyl]
pipéridine-3-carboxylique
Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1-méthyl-pyrrol-3-yl)thiopropyl]

35 Acide (3R,4R)-4(3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(1,3-thiazol-2-yl)propyl] pipéridine-3-carboxylique

pipéridine-3-carboxylique

PCT/FR00/02541

77

Acide (3R,4R)-4{2-(6-méthoxyquinolim-4-yl)propyyl}-1-{3-(1,3-thiazol-2-yl)thiopropyyl]
pipéridine-3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4-{3-(6-méthoxyquinolim-4-yl)propyyl}-1-{3-(1-méthyl-imidazol-2-yl)propyyl}

pipėridine-3-carboxylique Acide (3R,4R).4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{4-(1-méthyl-imidazol-2-yl)butyl] pipėridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4f3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1-méthyl-imidazol-2-yl)thioéthyl] pipéridine-3-carboxylique

ដ

Acide (3R,4R)-4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(1-méthyl-imidazol-2-yl)
thiopropyl]pipéridire-3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(3-méthyl-imidazol-4-yl)propyl}
pipéridire-3-carboxylique

15 Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)paropyl]-1-[4-(3-méthyl-imidazol-4-yl)bunyl] pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)piropyl]-1-[2-(3-méthyl-imidazol-4-yl)thioéthyl]

Acide (3R,AR).4{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)piropyl]-1-[2-(3-méthyl-imidazol-4-yl)thioéthy pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,AR).4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthyl-imidazol-4-yl)

thiopropyl]priperidine-3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4[3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthyl-pyrazol-4-yl)propyl]
priperidine-3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[4-(3-méthyl-pyrazol-4-yl)buxyl]

20

pipéridine-3-carboxylique

25 Acide (3R,4R) 4{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3-méthyl-pyrazol-4-yl)thioéthyl] pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R) 4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3-méthyl-pyrazol-4-yl)thiopropyl] pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(oxazol-2-yl)propyl]pipéridine-330 carboxylique
Acide (3R,4R)4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(oxazol-2-yl)butyl]pipéridine-3carboxylique

Acide (3R,4R)-4[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[2-(oxazol-2-yl)thioéthyl]pipétidine-

3-carboxylique

35 Acide (3R,4R).4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(oxazol-2-yl)thiopropyl]pipéridine-3-carboxylique

WO 01/25227

PCT/FR00/02541

22

Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-[3-(pyridin-2-y1)propyl]pipéridine-3parboxylique

Acide (3R,4R).4[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyridin-2-yl)buryl]pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R).4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-2-yl)thiopropyl]
pipéridine-3-carboxylique
Acide (3R,4R).4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-3-yl)propyl]pipéridine-3-

carboxylique Acide (3R,4R).4-[3-(6-métboxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyridin-3-yl)buryl]pipéridine-3-

carboxylique Acide (3R,4R) 4 [3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]- 1-[2-(pyridin-3-yl)thioéthyl]pipéridine 3-carboxylique

2

Acide (3R,4R) 44(3-(6-méthoxyquinolin 4-y1)propy1]-1-{3-(pyridin-3-y1)thiopropy1] pipéridine-3-carboxylique 15 Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylique carboxylique Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyridin-4-yl)butyl]pipéridine-3-

carboxylique Acide (3R,4R) 4 [3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)pxopyl]-1-{5-(pyridin-4-yl)pentyl]pipéridine-3carboxylique

20

Acide (3R,4R)-4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-4-yl)thioéthyl]pipéridine
3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-4-yl)thiopropyl]
pipéridine-3-carboxylique

25 Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-2-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyrimidin-2-yl)butyl]pipéridine-3carboxylique

Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyrimidin-2-yl)thioéthyl]

pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-2-yl)thiopropyl]

piperidine-3-carboxylique Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-4-yl)propyl]piperidine-3-carboxylique 35 Acide (3R,4R)-4[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyrimidin-4-yl)buty]]pipéridine-3-carboxylique

PCT/FR00/02541

23

Acide (3R,4R) 4 [3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propy]]-1-[2-(pyrimidin-4-yl)thioéthy] pipéridine-3-earboxylique

Acide (3R,4R) 4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-y/)propyl}-1-{3-(pyrimidin-4-y/)thiopropyl} pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R).4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(pyrimidin-5-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylique
Acide (3R,4R).4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{4-(pyrimidin-5-yl)butyl]pipéridine-3-

Acide (3R,4R)-4[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyrimidin-5-yl)thioéthyl]

10 pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy/]-1-[3-(pyrimidin-5-yl)thiopropy/]
pipérkline-3-carboxylique

Acide (3R,4R).4-[3-(6-methoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-[3-(pyrazin-2-y1)propyl]pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4 [3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyrazin-2-yl)buryl]pipéridine-3-carboxylique

carooxyuque Acide (3R,4R).4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pynazin -2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrazin-2-yl)thiopropyl]

20 pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridazin-3-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R)-4[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyridazin-3-yl)butyl]pipéridine-3-

25 Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin 4-y1)propy]]-1-[2-(pyridazin-3-y1)thioéthyl] pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin 4-y1)propy]]-1-[3-(pyridazin-3-y1)thiopropyl]

pipéridine-3-carboxylique
Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridazin-4-yl)propyl]pipéridine
30 3-carboxylique

Acide (3R, 4R) 4-{3-(6-methoxyquinolin 4-yl)propyl}-1-{4-(pyridazin 4-yl)buryl]piperidine-3carboxylique

Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridzzin-4-yl)thioéthyl] pipéridine-3-carboxylique
Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridzzin-4-yl)thiopropyl]

pipéridine-3-carboxylique

35

WO 01/25227 PCT/PR00/02541

34

Acide (3R,4R) 4-{3-(6-méthoxyquimolin-4-y/)prapy/]-1-{3-(4-fluoro-phény/)-prop-2-yny/}-pipéridine-3-carboxylique
...
Acide (3R,4R) 4-{3-(6-méthoxyquimolin-4-y/)prapy/]-1-{3-(2-chloro-phény/)-prop-2-yny/}-

Acide (3R,4R)-4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yf)propy/]-1-[3-(3-chloro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylique

pipéridine-3-carboxylique

pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R).4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-chloro-ptécnyl)-prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-méthyl-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéndine-3-carboxylique

9

Acide (3R,4R)4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-methyl-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéndine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-methyl-phenyl)-prop-2-ynyl]pipetidine-3-carboxylique 15 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-nifluorométhyl-phényl)-prop-2ynyl]-pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-nifluorométhyl-phényl)-prop-2ynyl]-pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R).4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-trifluorométhyl-phényl)-prop-2-

ynyl]-pipéridine-3-carboxylique

20

Acide (3R,4R)-4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-methoxy-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R)-4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-methoxy-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylique

25 Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[3-(4-méthoxy-phényl)-pxop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[3-(3,4-difluoro-phényl)-prop-2ynyl]-pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(2,4-diflucro-phényl)-prop-2-30 ynyl]-pipéndine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4-dichloro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3-dichloro-phényl)-prop-2-

ynyl]-pipéridine-3-carboxylique 35 Acide (3R,4R)-4[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4-dichloro-phéryl)-prop-2ynyl]-pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R).4[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-dichloro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[3-(4-chloro-3-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéndine-3-carboxylique
Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-chloro-4-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéndine-3-carboxylique

Acide (3R,4R).44[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-chloro-4-fluoro-phétyl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
Acide (3R,4R).44[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-chloro-5-fluoro-phétyyl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
Acide (3R,4R).44[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-chloro-2-fluoro-phétyyl)-prop-2-

10

ymyl]-pipéridine-3-carboxylique 15 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluoro-4-méthyl-phényl)-prop-2-ymyl]-pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R).4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-chloro-3-trifluorométhyl-phop-2-yrayl-priperidine-3-carboxylique

Acide (3R,4R).4(3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2-chloro-4-trifluorométhyl-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique

20

Acide (3R,4R) 44[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-chloro-5-trifiuorométhyl-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
Acide (3R,4R) 44[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(5-chloro-2-méthoxy-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique

25 Acide (3R,4R) 4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-bis-trifluoromethyl-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique Acide (3K,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-diméthyl-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4-dichloro-6-méthyl-phényl)-Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4-dichloro-6-méthyl-phényl)-

30 prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R)-4[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(5-chloro-thien-2-yl)-prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylique Acide (3RR)-4413-6-méthoxyaninolin-4-yl)manyl1-1-13-3-chloro-thien-2-yl)-man-2-ynyl1-

Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquimolin-4-y1)propy]]-1-[3-(3-chlavo-fuien-2-y1)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique

35 Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(5-méthyl-thien-2-yl)-prop-2ynyl]-pipétidine-3-carboxylique

WO 01/25227 PCT/FR00/02541

92

Acide (3R,4R) 4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-y/)propy/}-1-{3-(3-méthy/-thien-2-y/)-prop-2vny/}-pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R).4-[3-(6-méthoxyquinolin 4-y1)propy1]-1-[3-(thien-3-y1)-prop-2-yny1]pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)µropyl]-1-[3-(1-méthyl-pymol-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1-méthyl-pymol-3-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[3-(1,3-thiszol-2-yl)-prop-2-ynyl]-propeidine-3-carboxylique

10

Acide (3R,4R).4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]-1-[3-(1,3-thiazol-4-yl)-prop-2-ynyl]-

piperidine-3-carboxylique Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1,3-thiazol-5-yl)-prop-2-ynyl]piperidine-3-carboxylique Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1-méthyl-imidazol-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthyl-imidazol-4-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique

5

Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthyl-pynazol-4-yl)-prop-2:

20 ynyll-pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(oxazol-2-yl)-prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(oxazol-4-yl)-prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylique 25 Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(oxazol-5-yl)-prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-2-yl)-prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-3-yl)-prop-2-ynyl]- 30 pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(pyridin-4-yl)-prop-2-ynyl}pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-2-yl)-prop-2-ymyl]pipéridine-3-carboxylique 35 Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-4-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique

27

Acide (3R,4R)-4[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-5-yl)-prop-2-ynyl]-piperidine-3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrazin-2-yl)-prop-2-ynyl]-piperidine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridazin-3-yl)-prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R)-4{3-(6-méthoxyqumolin-4-yl)propyl]-1-{3-(pyridazin-4-yl)-prop-2-ynyl}pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R) 4-{3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{4-phenylbuten-3-yl]pipéridine-3carboxylique

9

Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-phd:yl]buryl] pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-fluorophényl) propylpipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[4-(2-fluorophényl)-buty]pipéridine-3-carboxylique
Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[3-(3-fluorophényl)-propy]pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(3-fluorophényl)

20 burylpipcirdine 3-carboxylique Acide (3R,4R) 4-{13-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-{3-(4-fluorophéryl)

Acate (2K,4K)-14-2(K,5)-11/atoxy-3-(0-intentoxyquanouii-1-y/)propyj-1-j-2-(4-intertopaenyj)
propyj piperidine-3-carboxylique
Acide (3K,4R)-4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y/)propyj]-1-{4-(4-fluorophényj)
butyj pipéridine-3-carboxylique

25 Acide (3R,4R).4(13-(R,S).bydroxy-3-(6-methoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(2,3-difluorophdryl)propyl]pipétidine-3-carboxylique Acide (3R,4R).4(13-(R,S).bydroxy-3-(6-methoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[4-(2,3-

difluoropheryl)butylpiperidine-3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4/3-(R,S)-kydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,6-

30 diflucarophenyl)propyl)pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R)-4-{3-(R,5)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2,6-diflucarophenyl)bury|pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R)-4-{3-(R,5)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2-chlorophényl) 35 Acide (3R,4R)4-{3-(R,S)-bydroxy-3-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{4-{2-chlorophétyl)} buy]pipétidine-3-carboxylique

propyl]pipéridine-3-carboxylique

WO 01/25227

38

PCT/FR00/02541

Acide (3R,4R) 4{2-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3-chlorophényl) propyl]pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4{3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{4-(3-chlorophényl) butyl]pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R) 4-[3-(4-chloxophényl) propyl]-1-[3-(4-chloxophényl) propyl]pipéridine-3-carboxylique
Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(4-chloxophényl) butyl]pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3-

10 dichlorophényl)propyl]pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)4[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2,3-

dichlorophenyl)buty/Ipipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R)-4/3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2,6-

dichlorophenyl/propyl/pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-tydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy]]-1-[4-(2,6-dichlorophény])buy]]pipétidine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-méthylphényl) propyl]pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2-méthylphényl)

butyl|pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[5-(2-méthylphényl)

pentyllpipéridine-3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthylpibényl)
propyl]pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-tydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)pxopyl]-1-[4-(3-méthylphényl) butyl]pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-tydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)pxopyl]-1-[3-(4-méthylphényl) pxopyl]pipéridine-3-carboxylique

52

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[4-(4-méthytphényl)
30 butylpipéridine-3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(2-méthoxyphényl)propylpipéridine-3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[4-(2-

35 Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthoxyphényl)propyl]pipéridine-3-carboxylique

méthoxyphényl)butyl]pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy/]-1-[4-(3-Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy/]-1-[3-(4méthoxyphényl)propyl]pipéridine-3-carboxylique méthoxyphényl)buryl]pipéridine-3-carboxylique

- Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy1]-1-[4-(4-Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy1]-1-[3-(2trifluorométhylphényl)propyl]pipéridine-3-carboxylique méthoxyphényl)butyl]pipéridine-3-carboxylique
 - Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-trydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-[3-(3-Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy1]-1-[4-(2trifluorométhylphényl)butyl]pipéridine-3-carboxylique 9
 - Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy)]-1-[4-(3trifluorométhylphényl)propyl]pipéridine-3-carboxylique trifluoromethylphenyl)butyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin.4-y1)propy)]-1-[3-(4 trifluorométhylphényl)propyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[4-(4trifluorométhylphényl)butyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-phénylthioéthyl] Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-phénylthio pipéridine-3-carboxylique 20
 - Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2fluorophénylthio)propyl]pipéridine-3-carboxylique propyl]pipéridine-3-carboxyliqu
 - Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin.4-yl)propyl]-1-[3-(3-Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)pxopyy]-1-[2-(2-Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4fluorophénylthio)propyl]pipéridine-3-carboxylique fluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique 52
 - Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,3-Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[3-(4difluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique fluorophénylthio)propyl]pipéridine-3-carboxylique fluorophánylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique 30
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[3-(2,3difluorophénylthio)propyl]pipéridine-3-carboxylique 35

WO 01/25227

PCT/FR00/02541

30

Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquimolin-4-y1)propy1}-1-{2-(2,6-Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-[3-(2,6difluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique

- Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[2-(2difluorophénylthio)propyl]pipéridine-3-carboxylique chlorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique 'n
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy)]-1-[2-(3chlorophénylthio)propyl]pipéridine-3-carboxylique chlorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique 9
 - Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)pxopyl]-1-[2-(4-Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[3-(3chlorophénylthio)propyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[2-(2,3-Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyJ]-1-[3-(4chlorophénylthio)propyl]pipéridine-3-carboxylique 15

chlorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique

- Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3dichlorophénylthio)propyl]pipéridine-3-carboxylique dichlorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
 - Acide (3R,4R).4[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1}-1-{2-{2,6-Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy1]-1-[3-(2,6dichlorophénylthio)propyl]pipéridine-3-carboxylique dichlorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique 20
- Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-bydraxy-3-(6-méthoxyquimolin-4-y1)propyy]-1-[2-(2-Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy1}-1-[3-(2-Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-hydraxy-3-(6-m6thaxyquimalin-4-y1)prapy1]-1-[2-(3méthylphénylthio)propyl]pipéridine-3-carboxylique methylphenylthio)ethyl]pipéridine-3-carboxylique 25
- Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyy]-1-[3-(3-Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy/]-1-[2-(4méthytphénylthio)propyl]pipéridine-3-carboxylique méthylphénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique méthylphénylthio)éthylpipéridine-3-carboxylique 30
- Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyy]-1-[3-(4méthylphénylthio)propyl]pipéridine-3-carboxylique 35

PCT/FR00/02541

Ξ

Acide (3R,4R).4-[3.(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin 4-y1)propy)]-1-[2-(2-tifluorométhylhénylthio)éthyl]pipéridire-3-carboxylique

Acide (3R,4R) 443-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-{3-(2triflurométhylphénylttio)propyylpipéridine-3-carboxylique

- 5 Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-trifluoromethylphenylthio)ethylphendine-3-carboxylique Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-trifluormethylphenylthio)propyl]piperidine-3-carboxylique
 - Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-thydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-10 trifluoraméthyfphénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-thydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4
 - triflurométnylphénylthio)propyl Jpipéridine-3-carboxylique
 Acide (3R,4R)-4{3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2-méthoxyphénylthio)étnyl Jpipéridine-3-carboxylique
- 15 Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-méthoxyphénylthio)propyl]pipéndine-3-carboxylique Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-méthoxyquinolin-4-yl)propyl
- méthoxyphénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-tnydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-
- méthoxyphénylthio)propy/lprpéridine-3-carboxylique
 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy/]-1-{2-(4-méthoxyphénylthio)éthy/]pipéridine-3-carboxylique

20

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[3-(4-

- methoxyphenythio)propyl priperidine-3-carboxylique

 ss Acide (3R,4R)-4-{3-{R,S}-hydroxy-3-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{cyclopropydméthyl}

 piperidine-3-carboxylique

 Acide (3R,4R)-4-{3-{R,S}-hydroxy-3-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-{cyclopropyl})
- Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)pxopyl]-1-[2-(cyclopropyl) ethyl]pipéridine-3-carboxylique
 Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)pxopyl]-1-[cyclobutylméthyl]
 30 pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)mopyl]-1-[2-(cyclobutyl) éthyl]pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)mopyl]-1-[cyclopentylméthyl] pipéridine-3-carboxylique
- 35 Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopenryl) éthyl]pipéridine-3-carboxylique

WO 01/25227 PCT/FR00/02541

32

Acide (3R,4R)-4-{3-(R,S}-bydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-[cyclohexylmethy1] pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexyl) éthyl]pipéridine-3-carboxylique

- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopropythio) ethyl)pipéridine-3-carboxylique
 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(cyclopropythio) propyl]pipéridine-3-carboxylique
 - Acide (3R,4R)44[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cycloburylthio)
- 10 éthyl pipéridine 3-earboxylique Acide (3R,4R) 4-{13-(R,S)-hydroxy-3-{6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl}-1-{3-{cyclobutylthio-propyl}-1-yl-cyclobutylthio-propyl]-1-propyl]-1-propyl]-1-[2-{cyclobertylthio-cycle (3R,4R)-4-{3-(R,S)-hydroxy-3-{6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl}-1-{2-{cyclopertylthio}-ethyl]pipéridine-3-earboxylique
- 5 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(cyclopenrylthio) propyl]pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexylthio) Arulhin-4-carboxyline-3-carboxyline
 - ethyllpiperidine-3-carboxylique
 Acide (3R,4R)-4-[3-(cycloherylltio)
 20 propyllpiperidine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R).44[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-méthylthioéthyl]
 pipéridine-3-carboxylique
 Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-méthylthio-propyl]pipéridine-3-carboxylique
- 25 Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-Hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-éthylthioéthyl] prpéridire-3-carboxylique
 Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-éthylthiopropyl] pripéridire-3-carboxylique
 Acide (3R,4R).4-(13-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(n-propylthio)
- 30 éthyl]ptpéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(n-propylthio) propyl]pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(n-butylthio) éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- 35 Acide (3R,4R)-4{3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(n-butylthio) propyl]pipéridine-3-carboxylique

33

Acide (3R,4R)-4 [3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)proxyyl]-1-[3-(thien-2-yl) propyl|pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R)-4 [3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)proxyyl]-1-[4-(thien-2-yl)

- bury/lpipéridine-3-carboxylique
 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)
 thiopropyl]pipéridine-3-carboxylique
 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(5-chloro-thien-2-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylique

9

- 25.4) propyl pipéridine 3-carboxylique 2-yl propyl pipéridine 3-carboxylique Acide (3R,4R) 44[3-CR,5)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(3-chloro-thien-
 - 2-yl)butyl pipéridine-3-carboxylique
 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(3-chloro-thien-20) 2-yl)thioéthyl pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4 [3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-chloro-thien-2-yl)thiopropyl]pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R)-4 [3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(5-méthyl-thien-

2-y1)propy1]pipéridine-3-carboxylique

- 25 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[4-(5-méthyl -thien-2-yl)buyl]pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(5-méthyl -thien-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(5-méthyl -thien-Acide (3R,4R)-4-(3-(8-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(5-méthyl -thien-Acide (3R,4R)-4-(3-(8-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(8-méthyl -thien-Acide (3R,4R)-4-(3-(8-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(8-méthyl -thien-Acide (3R,4R)-4-(3-(8-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(8-méthyl -thien-Acide (3R,4R)-4-(3-(8-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(8-méthyl -thien-Acide (3R,4R)-4-(3-(8-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(8-méthyl -thien-Acide (3R,4R)-4-(3-(8-hydroxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(8-méthyl -thien-Acide (3R,4R)-4-(3-(8-hydroxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(8-méthyl -thien-Acide (3R,4R)-4-(3-(8-hydroxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(8-méthyl -thien-Acide (3R,4R)-4-(3-(8-hydroxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(8-hydroxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(8-hydro
- 30 2-yl)thiopropyllpipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R)-4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3-méthyl-thion-2-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R)-4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{4-(3-méthyl-thion-2-yl)butylpipéridine-3-carboxylique
- 35 Acide (3R,4R) 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y/)propyl]-1-{2-(3-méthyl-thien-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique

WO 01/25227

PCT/FR00/02541

34

Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-tydroxy-3-(6-métboxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthyl-thien-2-yl)thiopropyl]pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R).4[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-3-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(thien-3-yl)buryl]pipéridine-3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-3-yl)ditoéthyl]pipéridine-3-carboxylique

y/moonly/phranute-y-moonly/adje Acide (3R,4R)-4{3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y/)propyl]-1-[3-(thien-3-

10 yl)thiopropyl/Ipipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R)-4{3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(fur-2-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylique yl)propyl/Ipipéridine-3-carboxylique yl)buxyl/pipéridine-3-carboxylique

15 Acide (3R,4R)4-(13-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(fur-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R)4-(13-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(fur-2-yl)thiopxopyl]pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(fur-3-Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-4-[3-(R,K)-4-[3-(R,K)-4-[3-(R,K)-4-[3-(R,K)-4-[3-(R,K)-4-[3-(R,K)-4-[3-(R,K)-4-[3-(R,K)-4-[3-(R,K)-4-[3-(R,K)-4-[3-(R,K)-4-[3-(R,K)-4-[3-(R,K)-4-[3-(R,K)-4-[3-(R,K)-4-[3-(R,K)-4-[3-(R,K)-4-[3-(R,K)-

20 yl)propy/lpipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(fur-3-yl)buyl]pipéridine-3-carboxylique

ytjousyljapanimie-3-arroxylique
Acide (3R,4R).4E/3-(R,S)-ltydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(fur-3yl)thioéthyl]pipéridine-3-arroxylique

25 Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(fur-3-yl)thiopropyl]pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1-méthyl-pymol-2-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(1-méthyl-pymol-Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(R,S)-hydroxy-3-(8-méthoxyquinolin-4-yl)propyl-1-[4-(R,S)-hydroxy-3-(8-méthoxyquinolin-4-yl)propyl-1-[4-(R,S)-hydroxy-3-(8-méthoxyquinolin-4-yl)propyl-1-[4-(R,S)-hydroxy-3-(8-méthoxyquinolin-4-yl)propyl-1-[4-(R,S)-hydroxy-3-(8-méthoxyquinolin-4-yl)propyl-1-[4-(R,S)-hydroxy-3-(8-méthoxyquinolin-4-yl)propyl-1-[4-(R,S)-hydroxy-3-(8-méthoxyquinolin-4-yl)propyl-1-[4-(R,S)-hydroxy-3-(8-méthoxyquinolin-4-yl

30 2-yl)buryllpipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1-méthyl-pymol-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1-méthyl-pymol-2-yl)thiopropyl]pipéridine-3-carboxylique 35 Acide (3R,4R) 4 [3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1-methyl-pyrrol-2-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[4-(1-méthy1-pymol-Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]}-1-{2-(1-méthyl-pymol-3-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique 3-yl)butyl]pipéridine-3-carboxylique

- Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin.4-y1)propy1}-1-[3-(1-méthy/-pymol-Acide (3R,4R).4{3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1,3-thiazol-2: 3-yl)thiopropyl]pip&ridine-3-carboxylique yl)propyl]pipéridine-3-carboxylique
 - Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy)]-1-{4-(1,3-thiazol-2-Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1,3-thiazol-2-Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[3-(1-méthylimidazol-2-yl)propyl pipéridine-3-carboxylique yl)thiopropyl]pipéridine-3-carboxylique yl)butyl]pipéridine-3-carboxylique ខ្ព
- Acide (3R,4R)4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[4-(1-méthylimidazol-2-yl)butyl]pipéridine-3-carboxylique 15
- Acide (3R,4R).4{3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin.4-yl)propy)]-1-[2-(1-methyl-Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy/]-1-[3-(1-méthylimidazol-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxyliqu
- Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin.4-yl)propy1]-1-[4-(3-méthyl-Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthylmidazol-2-yl)thiopropyl]pipéridine-3-carboxylique imidazol-4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylique imidazol-4-yl)butyl]pipéridine-3-carboxylique 20
- Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[2-(3-méthyl-Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[3-(3-méthyl-Acide (3R,4R)4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthylimidazol-4-yl)thiopropyl]piperidine-3-carboxylique imidazol-4-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique 35
- Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-méthyl-Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(3-méthylpyrazol 4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylique pyrazol 4-yl)butyl]pipéridine-3-carboxylique 30
 - Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyy]-1-[3-(3-méthylpyrazol-4-y1)thiopropyl]pip¢ridine-3-carboxylique pyrazol-4-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique 35

PCT/FR00/02541

WO 01/25227

36

Acide (3R,4R).4{3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin.4-yl)propyl}-1-{3-(oxazol-2-Acide (3R,4R) 4{3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{4-(0xazol-2yl)propyl]pipéridine-3-carboxylique yl)butyl]pipéridine-3-carboxylique

- Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(oxazol-2-Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(0xazol-2yl)thiopropyl]pipéridine-3-carboxylique yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R).4[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-2yl)propyl]pipéridine-3-carboxylique . 9

Acide (3R,4R).4[3-(R,S).hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin.4-yl)propy]]-1-[4-(pyridin.2-

- Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[3-(pyridin-2yl)thiopropyl]pipéridine-3-carboxylique yl)butyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-3-Acide (3R,4R) 4.[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[4-(pyridin-3-. yl)propyl]pipéridine-3-carboxylique 15
- Acide (3R,4R)4[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(pyridin-3yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique yl)butyl]pipéridine-3-carboxylique
 - Acide (3R,4R)-4{3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(pyridin-3-Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)pxopyl]-1-[3-(pyridin-4yl)thiopxopyl]pipéridine-3-carboxylique yl)propyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-Acide (3R,4R) 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquimolin 4-y1)pxopyl}-1-{4-(pyridin 4-Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyy]-1-{5-(pyridin-4yt)pentyl]pipéridine-3-carboxylique yl)butyl]pipéridine-3-carboxylique 25
- Acide (3R,4R) 4 [3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin 4-yl)propy)] 1 1 [2-(pyridin 4-Acide (3R,4R) 4 [3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(pyridin-4yl)thiopropyl]pipéridine-3-carboxylique yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique 30
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy1]-1-[3-(pyrimidin-2yl)propyl]pipéridine-3-carboxylique 35

PCT/FR00/02541

33

Acide (3R,4R).4{3-(R,S).hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin.4-y1)propyl]-1-[4-(pyrimidin.2yl)butyl]pipéridine-3-carboxylique

- Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[2-(pyrimidin-2yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy]]-1-[3-(pyrimidin-2-Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy/]-1-[3-(pyrimidin-4 yf)thiopropyl]pipéridine-3-carboxylique yl)propyl]pip&idine-3-carboxylique
 - Acide (3R,4R) 4-{3-(R,S)-hydraxy-3-(6-méthaxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[4-(pyrimidin-4-Acide (3R,4R).4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin.4-y1)propy1]-1-[2-(pyrimidin.4yl)thiocthyl]pipcridine-3-carboxylique 10 · · yl)butyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-4-Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-[3-(pyrimidin-5yl)thiopropyl]pipéridine-3-carboxylique yl)propyl]pipéridine-3-carboxylique 15.
 - Acide (3R,4R)-4{3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-[4-(pyrimidin-5yl)butyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4{3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y))propy]]-1-[2-(pyrimidin-5yl)thioethyl]pipéridine-3-carboxylique
 - Acide (3R,4R).4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin.4-y1)propy1]-1-{3-(pyrimidin-5-Acide (3R,4R)-4{3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[3-(pyrazin-2yl)thiopropyl]pipéridine-3-carboxylique 30
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyrazin -2-Acide (3R,4R)-4{3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyy]-1-[4-(pyrazin-2yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique yl)propyl]pipéridine-3-carboxylique /l)butyl]pipéridine-3-carboxylique 2

Acide (3R,4R)-4{3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrazin-2-

- Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[3-(pyridezin-3-Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)prapy1]-1-{4-(pyridazin-3yl)thiopropyl]pipéridine-3-carboxylique yl)propyl]pipéridine-3-carboxylique yl)butyl]pipéridine-3-carboxylique 2
- Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridazin-3yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique 35

PCT/FR00/02541 WO 01/25227

38

Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyy]-1-[3-(pyridzzin-3-Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[3-(pyridazin-4 yl)thiopropyl]pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyridazin-4 Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridazin-4yl)butyl]pipéridine-3-carboxylique

yl)propyl]pipéridine-3-carboxylique

- Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridazin-4yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique
 - Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-phényl-prop-2yl)thiopropyl]pipéridine-3-carboxylique ynyl]-pipéridine-3-carboxylique 10
 - Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyyl]-1-[3-(2-fluorophényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
 - Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyy]-1-[3-(4-fluorophényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl}-1-[3-(2-chlorophényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R).4-[3-(R,S).hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin.4-yl)propyl]-1-[3-(3-chlorophényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique 20
- Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-[3-(2-méthyl-Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(4-chloro phenyl)-prop-2-ynyl]-piperidine-3-carboxylique phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthyl-Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyy]-1-[3-(4-méthyl-Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yf)propyf]-1-[3-(2phényl)-prop-2-ynyl}-pipéridine-3-carboxylique phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique 52
- Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)progyl]-1-[3-(3-Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquimolin-4-y1)propy1]-1-[3-(4trifluorométhyl-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique trifluorométhyl-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique trifluoroznétbyl-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique 30
- Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquimolin-4-y1)propyy]-1-[3-(2-méthoxyphényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique 35

PCT/FR00/02541

39

Acide (3R,4R) 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-{6-methoxyquinolin-4-y1)propy]-1-{3-(3-methoxyphényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4{3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-méthoxy-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéndine-3-carboxylique

5 Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]-1-[3-(3,4-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]-1-[3-(2,4-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)pxogyl]-1-[3-(3,4-dichloro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-aarboxylique
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)pxogyl]-1-[3-(2,3-dichloro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-aarboxylique

9

pacity/pic/e2/syl/pupatume-3-aroxylaque Acide (3R,4R)-4{3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,4-dicthoxo-

phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
15 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trichloro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-dichloro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R) 4 [3-(R,S) hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(4-chloro-3-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pripéridine-3-carboxylique

20 fluoro-phényl)-prop-2-ynyl}-pipéridine-3-carbonylique Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-chloro-4-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carbonylique Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-chloro-4-

fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique

25 Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[3-(3-chloro-5-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipénidine-3-carboxylique Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy/]-1-[3-(4-chloro-2-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipénidine-3-carboxylique Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy/]-1-[3-(3-fluoro-4-Acide (3R,4R)-4-[3-(R,R)-4-[3-

30 méthyl-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,R).4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-chloro-3-trifluoxométhyl-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,R).4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyyl]-1-[3-(2-chloro-4-

triflucrométryl-ptérnyl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique 35 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-chloro-5-triflucrométryl-ptérnyl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique

WO 01/25227

\$

PCT/FR00/02541

Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(5-chloro-2-methoxy-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3,5-bis-trifluorométhyl-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)4-[3-(R,S)-bydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-dimethyl-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4-dichloxo-6-méthyl-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(5-chloro-thien-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéxidine-3-carboxylique

9

2-yi)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R)-4-[3-(5-métryl-trien-Acide (3R,4R)-4-[3-(8-métryl-trien-

Acide (3R,4R)+4[3-(R,S)-trydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[3-(3-chloro-thien-

2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthyl-thien-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique

Acide (3K,4K,7+1,3-K,K,5)-hydroxy-54(5-methoxyquinolin-4-yi)propy]-1-1,3-(3-methyl-thien-2-yi)-prop-2-ymyl]-priperidine-3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4-(3-(R,5)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yi)propy]]-1-[3-(thien-3-yi)-prop-2-yiy]-priperidine-3-carboxylique

Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[3-(1-méthyl-pyrrol-2-y1)-prop-2-yny1]-pipéridine-3-carboxylique

20 2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1-méthyl-pyrrol-3-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1,3-thiazol-2-yl)-pipéridine-3-carboxylique

25 Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yt)propx)]-1-[3-(1,3-thiazol-4-yf)-prop-2-ynyl-pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yt)propx)]-1-[3-(1,3-thiazol-5-yf)-prop-2-ynyl-pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1-methyl-inidazol-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipetidine-3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-methyl-inidazol-4-yl)-prop-2-ynyl]-pipetidine-3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-methyl-Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-methyl-

35 Acide (3R,4R) 4{3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(0xazol-2-yl)-prop-2-ynyl}-pipéridine-3-carboxylique

pyrazol-4-yl)-prop-2-ynyl]-piperidine-3-carboxylique

PCT/FR00/02541

41

Acide (3R,4R) 4[3 (R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(oxazol-4-yl)prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(0xazol-5-yl)prop-2-ynyl]-pipetidine-3-carboxylique s Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-2-yl)-prop-2-ynyl]-piperidine-3-earboxylique Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-3-yl)-prop-2-ynyl]-piperidine-3-earboxylique

Acide (3R,4R)4-[3-(R,S)-bydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-y1)pxopyl]-1-[3-(pyridin-4-y1)-prop-2-ynyl]-pip&ridine-3-carboxylique
Acide (3R,4R)4-[3-(R,S)-bydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-y1)pxopyl]-1-[3-(pyrimidin-2-y1)-prop-2-ynyl]-pip&ridine-3-carboxylique

9

Acide (3R,4R)4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-4-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-5-yl)-

15 Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-5-yl)-propyl]-pipéridine-3-carboxylique prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrazin-2-yl)-

Acide (3R,4R) 4 [3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrazin-2-yl)propyl]-pipciridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[3-(pyridazin-3-yl)-prop-2-yny]-prperidine-3-carboxylique Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[3-(pyridazin-4-yl)-

20

prop-2-ynyll-pipciridine-3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-pbénytpropèn-2yl|pipciridine-3-carboxylique

25 Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y)]propyl]-1-[4-phénylbuuèn-3-y]lpipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-phénylbuty]lpipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[3-(2-

30 fluorophényl)propyllpipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2-fluorophényl)buryl]pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluorophényl)pipéridine-3-carboxylique

35 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(3-fluorophényl)buryl]pipéridine-3-carboxylique

WO 01/25227

43

PCT/FR00/02541

Acide (3R,4R).4{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy/}-1-{3-(4-fluorophfay/)propy/]pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(4-fluorophényl)butyl]pipéndino-3-carboxylique

5 Acide (3R,4R) 4 [3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3-difluorophényl)propyl]pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2,3-difluorophényl)butyl]pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R) 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2,6-10 difluorophényl)propyl]pipéridine-3-carboxylique
Acide (3R,4R) 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{4-(2,6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl-1-(2,6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl-1-(2,6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl-1-(2,6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl-1-(2,6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl-1-(2,6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl-1-(2,6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl-1-(2,6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl-1-(2,6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl-1-(2,6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl-1-(2,6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl-1-(2,6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl-1-(2,6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl-1-(2,6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl-1-(2,6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl-1-(2,6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl-1-(

difluorophényl)bunyl)pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2-chlorophényl)propyl]pipéridine-3-carboxylique

15 Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2-chlorophényl)buyl]pipéndine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy)]-1-[3-(3-chlorophény)]propy)]pipéndine-3-carboxydique
Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy)]-1-[4-(3-

20 chlorophényl)butyllpipéridine-3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(4-chlorophényl)propyl]pipéridine-3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{4-(4-chlorophényl)propy

chlorophenyl)butyl]piperidine-3-carboxylique

25 Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3-dichlorophényl)propyl]pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2,3-dichlorophényl)busyl]pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,6-ph.2,6-méthoxyquinolin-4-yl)propyll-1-[3-(2,6-ph.2,6-méthoxyquinolin-4-yl)propyll-1-[3-(2,6-ph.2,6-ph.2,6-méthoxyquinolin-4-yl)propyll-1-[3-(2,6-ph.2,6

30 dichlorophényl)propyl]pipéridine-3-earboxylique Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2,6-dichlorophényl)buryl]pipéridine-3-earboxylique Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-méthyl)propyl)pipéridine-3-earboxylique

35 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2-méthylphényl)buy]pipéridine-3-carboxylique

PCT/FR00/02541

43

Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-fluxov-3-(6-méthoxyquinolin-4-y/)propy/]-1-{5-(2-méthyfphéry/)penty/]pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-fluxov-3-(6-méthoxyquinolin-4-y/)propy/]-1-[3-(3-

méthylphényl)propyl]pipéridine-3-carboxylique

- Acide (3R,4R)-4{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y/)propy/]-1-{4-(3-méthylphény/)busy/]pipéndine-3-carboxylique
 Acide (3R,4R)-4{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y/)propy/]-1-{3-(4-méthylphény/)propy/]pipéndine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyı]-1-[4-(4-10 méthylphényl)butylpipéndine-3-carboxylique Acide (3R,4R).4-(3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyı]-1-[3-(2-méthoxyphényl)propyl]pipéndine-3-carboxylique Acide (3R,4R).4-(3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2-
- méthoxyphényl)butyl]pipéridine-3-carboxylique

 15 Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthoxyphényl)propyl]pipéridine-3-carboxylique

 Acide (3R,4R)-4-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(3-
- 20 methoxyphényl)propyl]pipéndine-3-carboxylique Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(4-methoxyphényl)butyl]propyline-3-carboxylique Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-trifluorométhylphényl)propyl]pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-

méthoxyphényl)butyl]pipéridine-3-carboxylique

- 25 Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)pxopyl]-1-[4-(2-trifluorométhytphétyl)buyl]pipétidine-3-carboxylique Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-trifluorométhytphétyl)propyl]pipétidine-3-carboxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(3-Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(3-k)-2-k]
- trifluorométhythkay/)butylpipéridine-3-carboxylique
 Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y/)propy)]-1-[3-(4-tifluorométhythény/)propy/]pipéridine-3-carboxylique
 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y/)propy)]-1-[4-(4-tifluorométhylpthény/)buty]pipéridine-3-carboxylique
- 35 Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquirolin-4-yl)propyl]-1-[3-phénylthio-éthyl]pipéridine-3-carboxylique

WO 01/25227 PCT/FR00/02541

44

Acide (3R,4R) 4-{3-(R,S)-fivoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-phényltiio-.. propyl]pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[3-(2-fluorophényltio)propy1]pipéridino-3-carboxylique

5... Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluorophényltio)propyl]pipéridine-3-carboxylique
 Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-fluorophényltio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-fluxno-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)pxogyy]-1-[2-(4-10: fluxnoptietyylthio)éthyl/pipétridine-3-carboxylique

.. Acide (3R,4R)'4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yf)pxopyl]-1-[3-(4-fluorophénylltio)pxopyl]pipéridine-3-carboxylique

.: Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3-...: difluorophfaylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,3-ifluorophénylthio)propyl]pipéndine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,6-difluorophényltio)éthyl]propsidine-3-carboxydique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,6-difluorophényltuio)propyl]pipéridine-3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-

Acide (3R,4R)-4-{3-(R,S)-fituaro-3-(6-méthoxyquinolin 4-yl)propy/]-1-{2-(2-chicrophénylttio)éthyl)pipéridine-3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4-{3-(R,S)-fituaro-3-(6-méthoxyquinolin 4-yl)propy/]-1-{3-(2-chlorophénylthio)propy/]pipéridine-3-carboxyqique

25 Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y/)propy]]-1-[2-(3-chlorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxytique Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y/)propy]]-1-[3-(3-chlorophénylthio)propy]pipéridine-3-carboxytique Acide (3R,4R).4-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y)propy]]-1-[2-(4-kide (3R,4R).4-(3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y)propy]]-1-[2-(4-kide (3R,4R).4-(3-(R,S)-fluoro-3-(8-méthoxyquinolin-4-y)propy]]-1-[2-(4-kide (3R,4R).4-(3-(R,S)-fluoro-3-(R,S)-fluoro-3-(R,S)-(R 30 chlorophánylthio/éthyl/pipáridine-3-carboxylique Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-filuoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)pxopyl]-1-[3-(4-chlorophánylthio)pxopyl]pipáridine-3-carboxylique Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-filuoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)pxopyl]-1-[2-(2,3-dichlorophánylthio)éthyl]pipáridine-3-carboxylique

35 Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3-dichlorophényltio)propyl]pipénidine-3-emboxylique

PCT/FR00/02541

45

Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,6-Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,6dichlorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique

- Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-fluoxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)pxopyl]-1-[2-(2dichlorophénylthio)propyl]pipéridine-3-carboxylique méthytphénylthio)éhyl]pipéridine-3-carboxylique
 - Acide (3R,4R)-4{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyy]-1-[3-(2-Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyy]-1-[2-(3méthylphénylthio)propyl]pipéridine-3-carboxylique
 - Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyyl]-1-[3-(3méthylphénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique ė
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4methylphenylthio)propyl]piperidine-3-carboxylique méthylphénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-{3-(4-Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyy]-1-[2-(2méthytphénylthio)propyl]pipéridine-3-carboxylique 2
 - Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2trifluorométhylhénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propy1]-1-[3-(3triflurométhylphénylthio)propyl]pipéridine-3-carboxylique trifluorométhytphénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique 20
- Acide (3R,4R)4-{3-(R,S)-fluore-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-{2-(4-Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4trillurométhylphénylthio)propyl]pipéridine-3-carboxylique rifluorométhylphénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique trifluromethylphenylthio)propyl]piperidine-3-carboxylique 25
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[3-(2-Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1}-1-{2-(3-Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy/]-1-[2-(2méthoxyphénylthio)propyl]pipéridine-3-carboxylique méthoxyphénythio)éthyl]pipěridine-3-carboxylique :: 30
- Acide (3R,4R)4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)proppy]-1-[3-(3méthoxyphénylthio)propyl]pipéridine-3-carboxylique méthoxyphénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique 35

PCT/FR00/02541 WO 01/25227

46

Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)), ropy]]-1-[2-(4méthoxyphénytthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[3-(4méthoxyphénylthio)propyl]pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[cyclopropylméthyl]pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(cyclopropyl)&thyl]pip&idine-3-carboxylique

Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquimolin.4-yl)propy]]-1-[2-[cyclobutylméthyl]pipéridine-3-carboxylique (cyclobutyl)éthyl]pipéridine-3-carboxylique 2

Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-[cyclopentylmethyl]piperidine-3-carboxylique 15

Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-[cyclobexylmethyl]pipéridine-3-carboxylique (cyclopentyl)éthyl]pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy]-1-[2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridine-3-carboxylique 20

Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[3-(cyclopropylthio)propyl]pipéridine-3-carboxylique (cyclopropylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyt]-1-[3-Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[2-(cyclobutylthiopropyl]pipéridine-3-carboxylique (cyclobutylthio)&thyl]pip&ridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[3-(cyclopentylthio)propyl]pipéridine-3-carboxyhique (cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique (cyclohexylthio)ethyl]pipéridine-3-carboxylique 39

Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-[3-(cyclohexylthio)propyl]pipéridine-3-carboxylique 35

PCT/FR00/02541

47

Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-Acide (3R,4R)-4{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl}-1-{3méthylthiopropyl]pipéridine-3-carboxylique méthylthioéthyl pipéridine-3-carboxylique

- Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)pxopyl]-1-[3-Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2ethylthiopropyl]pipéridine-3-carboxylique ethylthioethyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R) 4 [3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(n-Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(npropylthio)propyl]pip&idine-3-carboxylique propylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique 9

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(n-

- Acide (3R,4R).4-{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1}-1-{3-(thien-2-Acide (3R,4R)4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(nburylthio)propyi]pipéridine-3-carboxylique butythio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique ;
- Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thicn-2-Acide (3R,4R)4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)pxopyl}-1-[4-(thien-2yl)thiopropyl]pipéridine-3-carboxylique yl)propyl]pipéridine-3-carboxylique yl)butyl]pipéridine-3-carboxylique Ģ

Acide (3R,4R) 4{3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propy)]-1-{3-(5-chloro-thien-2-

- Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(5-chloro-thien-2-Acide (3R,4R) 44[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyy]-1-[3-(5-chloro-thien-2-Acide (3R,4R).4[3:(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[4-(5-chloro-thien-2yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique yl)propyl]pipėridine-3-carboxylique yl)butyl]pipéridine-3-carboxylique 23
- Acide (3R,4R).4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[4-(3-chloro-thien-2-Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-chloro-thien-2yl)thiopropyl]pipéridine-3-carboxylique yl)propyl]pipéridine-3-carboxylique yl)butyl]pipéridine-3-carboxylique 30
- Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)pxopyl]-1-[2-(3-chloro-thien-2yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique 35

PCT/FR00/02541 WO 01/25227

48

Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)pxopy)]-1-[3-(5-méthy1-thien-2-Acide (3R,4R) 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyy]-1-{3-(3-chloro-thien-2yl)thiopropyl]pipéridine-3-carboxylique

yl)propyl]pipéridine-3-carboxylique

- Acide (3R,4R).4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(5-méthyl -thien-2-Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(5-methyl -thien-2yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique yl)butyl]pipcridine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(5-méthyl -thien-2yl)thiopropyl]pipéridine-3-carboxylique

9

- Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(3-méthyl-thien-2-Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-[3-(3-méthyl:-thicn-2-.yl)propyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-méthyl-thien-2-.yl)thioethyl]pipéridine-3-carboxylique 15

yl)butyl]pipcridine-3-carboxylique

- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy)]-1-[3-(3-méthyl -thier-2-Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-fluoxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[3-(thien-3yl)thiopropyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[4-(thien-3-Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[2-(thien-3yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique yl)propyl]pipéridine-3-carboxylique yl)butyl]pipéridine-3-carboxylique 20
- Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1}-1-[3-(thien-3-Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyyl]-1-[3-(fur-2-Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y)]propy]-1-[4-(fur-2yl)thiopropyl]pipéridine-3-carboxylique yl)propyl]pipéridine-3-carboxylique 32
- Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-[2-(fur-2-Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(fur-2yl)thiopropyl]pipéridine-3-carboxylique yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique yl)butyl]pipéridine-3-carboxylique 2
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(fur-3yl)propyl]pip&idine-3-carboxylique 35

PCT/FR00/02541

6

Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propy]}-1-[4-(fur-3yl)butyl]pipéridine-3-carboxylique

- Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]}-1-[2-(fur-3yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(fur-3yl)thiopropyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propy/]-1-[3-(1-méthyl-pyrrol-2-Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(1-méthyl-pyrrol-2yl)propyl]pipéridine-3-carboxylique
 - Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1-méthyl-pymol-2-10 yl)butyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1-méthyl-pymol-2yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique
- 15. Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(1-méthyl-pymol-2-. · · · yl)thiopxopyl]pipéridine-3-carboxylique ... yl)propyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)+4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(1-méthyl-pyrrol-3-Acide (3R,4R)4-[3-(R,S)-fluaro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1-méthyl-pyrrol-3yl)butyl]pipéridine-3-carboxylique
 - Acide (3R,4R).4-{3-(R,S)-fitum-3-(6-méthoxyquimolin-4-y1)propy1]-1-{3-(1-méthy1-pyrrol-3-Acide (3R,4R)4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1,3-thiazol-2yl)thiopropyl]pipéridine-3-carboxylique yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique . 20
- Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(1,3-thiazol-2-Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1,3-thiazol-2yl)butyl]piperidine-3-carboxylique . 52

yl)propyl]pipéridine-3-carboxylique

- Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(1,3-thiazol-2yl)thiopropyl]pipéridine-3-carboxylique yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique 30
- Acide (3R,4R)4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(1-méthyl-Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1-méthylimidazol-2-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylique imidazol-2-yl)butyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1-méthylimidazol-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique 32

PCT/FR00/02541

WO 01/25227

20

Acide (3R,4R)4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1-méthylimidazol-2-yl)thiopropyl]pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[3-(3-méthylimidazol-4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propy]-1-[4-(3-méthylimidazol 4-yl)butyl]pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-métboxyquinolin-4-yl)propyyl-1-[2-(3-méthyl-

Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthylimidazol-4-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique

imidazol 4-yl)thiopropyl]pip&idine-3-carboxylique 10

Acide (3R,4R).4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(3-méthyl-pyrazol-Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthyl-pynazol-4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)4-[3-(R,S)-finaro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-méthyl-pyrazol-4-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique 15

4-yl)butyl]pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4{3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(3-methyl-pyrazol-4-yl)thiopropyl]pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(oxazol-2yl)propyl]pipéridine-3-carboxylique 20

Acide (3R,4R)-4{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{4-(oxazol-2yl)butyl]pip¢ridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(oxazol-2yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-2-Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(0xazol-2yl)thiopropyl]pipéridine-3-carboxylique 25

Acide (3R,4R)4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyridin-2yt)propyl]pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R) 4 [3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-2yl)butyl]pipéridine-3-carboxylique 30

Acide (3R,4R).4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(pyridin-3yl)thiopropyl]pipéridine-3-carboxylique yl)propyl]pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyyl}-1-[4-(pyridin-3yl)butyl]pipéridine-3-carboxylique 35

PCT/FR00/02541

51

Acido (3R,4R) 4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(pyridin-3yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy]-1-{3-(pyridin-3-. y1)ttiopropy]]pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluxno-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylique
Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluxno-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyridin-4-yl)propyl]

Acide (3R,4R).4-{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[5-(pyridin-4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylique
Acide (3R,4R).4-{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique

2

Acide (3R,4R)-4{3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(pyridin-4-yl)thioethyl]pipéridine-3-carboxylique

15 Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-4-yl)thiopropyl]pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-2-

y))propy)pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R)44[3-(R,S)-fluaro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y))propy]]-1-[4-(pyrimidin-2-

yl)butylpipéridine-3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4f3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyrimidin-2-yl)thioéthylpipéridine-3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4f3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-2-Acide (3R,4R)-4f3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-2-

20

٠.

yl)thiopropyl]pipéridine-3-carboxylique
25 Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)pxopyl]-1-[3-(pyrimidin-4-yl)pxopyl]pipéridine-3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)pxopyl]-1-[4-(pyrimidin-4-yl)buyl]pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)pxopyl]-1-[2-(pyrimidin-4-yl)pxopyl]-1-[2-(pyrimidin-4-yl)pxopyl]-1-[3-(py

yl)thiopropyl]piperidine-3-carboxylique Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-5yl)propyl]piperidine-3-carboxylique

35 Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquimolin 4-yl)propyl}-1-[4-(pyrimidin-5-yl)buyl]pipéridine-3-carboxylique

WO 01/25227

25

PCT/FR00/02541

Acide (3R,4R) 443-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyrimidin-5-yl)tiolethyl]pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4-{3-(R,S}-fluono-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(pyrimidin-5-yl)thiopropyl]pipéridine-3-carboxylique

5 Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrazin-2-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyrazin-2-yl)pr yl)vutyllpiperidine-3-carboxylique Acide (3R,4R).4[3(R,S).fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyrazin -2yl)thioéthyl]piperidine-3-carboxylique

10

Acide (3R,4R) 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(pyrazin-2-yl)thiopropyl]pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[3-(pyridazin-3-yl)propy]]pipéridine-3-carboxylique

15 Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyridazin-3-yl)buyl]pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridazin-3-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridazin-3-yl)thiopropyl]pipéridine-3-carboxylique

20 yl)thiopropyl]priperidine-3-carboxylique Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridazin-4-yl)propyl]priperidine-3-carboxylique yl)propyl]priperidine-3-carboxylique Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyridazin-4-Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyridazin-4-

yl)butyl]pipéridine-3-carboxylique

25 Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-i-[2-(pyridazin-4-yl)thioëthyllpipéridine-3-earboxylique Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(pyridazin-4-yl)thiopropyl]pipéridine-3-earboxylique Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-phéxyl-prop-230 ynyl}-piperidine 3-earboxylique Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(2-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-piperidine-3-carboxylique Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(4-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique 35 Acide (3R,4R)4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y/]propy1]-1-[3-(2-chloro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique

PCT/FR00/02541

S

Acide (3R,4R)-4{3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3-chloro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipénidine-3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(4-chloro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipénidine-3-carboxylique

Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-méthyl-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthyl-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique

'n

Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-méthyl-phényl)-prop-2-ymyl]-pipéridine-3-carboxylique
Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-irifluorométhyl-phényl)-prop-2-ymyl]-pipéridine-3-carboxylique
Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-irifluorométhyl-Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-irifluorométhyl-

ដ

- phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique

 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-trifluorométhyl-phényl)-pipéridine-3-carboxylique

 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-méthoxy-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique

 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthoxy-Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthoxy-
- 20 phényl)-prop-2-ynyll-pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-méthoxy-phényl)-prop-2-ynyll-pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4-difluoxo-phényl)-prop-2-ynyll-pipéridine-3-carboxylique
- 25 Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)pxopyl]-1-[3-(2,4-üffluoro-pbényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)pxopyl]-1-[3-(3,4-dichloro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)pxopyl]-1-[3-(2,3-dichloro-Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)pxopyl]-1-[3-(2,3-dichloro-acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)pxopyl]-1-[3-(2,3-dichloro-acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)pxopyl]-1-[3-(2,3-dichloro-acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)pxopyl]-1-[3-(2,3-dichloro-acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)pxopyl]-1-[3-(2,3-dichloro-acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)pxopyl]-1-[3
- 30 phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4-dichloro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trichloro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- 35 Acide (3R,4R) 4-{3-{R,S}-fluoro-3-{6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{-3-{3,5-dichloro-phényl}-prop-2-ynyl}-pipéridine-3-carboxylique

WO 01/25227

PCT/FR00/02541

24

Acide (3R,4R)-4-{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-{3-(4-chloro-3-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R).4{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3-chloro-4-fluoro-pháryl)-prop-2-ynyl]-propelidine-3-carboxylique

5 Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2-chloro-4-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R)-4{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3-chloro-5-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4[3-(4-chloro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-chloro-2-fluoro-10 pháryl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R) 4{3-(R,S) fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3-fluoro-4-méthyl-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéndine-3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(4-chlaro-3-

trifluorométhyl-phényl)-prop-2-ynyl)-proje-3-carboxylique

15 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl)-1-[3-(2-chloro-4-influorométhyl-phényl)-prop-2-ynyl]-proje-idine-3-carboxylique

reace (20x,1x) 7-(2-(1x)-primate 2-(2-)realized-2-yrayl-priperidine 3-carboxylique
Acide (3R,4R) 4-(3-(R,S)-fluxro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(2-chloro-5trifluorométhyl-phényl)-prop-2-yrayl-pripéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)4{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy)}-1-[3-(5-chloro-2-

20 méthoxy-pbényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-bis-nifluorométhyl-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-diméthyl-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique

25 Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4-dichloro-6-méthyl-phéxyl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(5-chloro-thien-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)pxopyl]-1-[3-(3-chloro-thien-2-30 yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
Acide (3R,4R)4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)pxopyl]-1-[3-(5-méthyl-thien-2-

yl}-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(3-méthyl-thien-2-yl)-pipéridine-3-carboxylique

 Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thion-3-yl)-pxop-2ynyl]-pipéridine-3-carboxylique

PCT/FR00/02541

22

Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propys]-1-{3-(1-méthyl-pyrrol-3::. Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(1-méthyl-pyrrol-2yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique

- Acide (3R,4R).4{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyy]-1-{3-(1,3-thiazol-4-yl)---1: Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquimolin-4-y1)propy1]-1-[3-(1,3-thiazol-2-y1)prop-2-ynyl}-pipéridine-3-carboxylique prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
 - Acide (3R,4R) 4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyy]-1-[3-(1-méthyl-Acide (3R,4R).4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1,3-thiazol-5-yl)--prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin.4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthylimidazol-4-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique imidazol-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(oxazol-2-yl)-prop-Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyy]-1-[3-(3-méthyl-pyrazol-: 4-y1)-prop-2-yny1]-pipéridine-3-carboxylique: ÷

. 15

- Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluono-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(oxazol-4-yl)-prop 2-ynyl}-pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R) 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(pyridin-2-yl)-prop Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-fluono-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(0xazol-5-yl)-prop-2-ynyl}-pipéridine-3-carboxylique 2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique ģ
- Acide (3R,4R) 4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-3-yl)-prop-Acide (3R,4R).4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-4-yl)-prop-2-ynyl}-pipéridine-3-carboxylique 2-ynyl}-pipéridine-3-carboxylique 2-ynyl}-pipéridine-3-carboxylique 35
- Acide (3R,4R) 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(pyrimidin-2-yl)-Acide (3R,4R) 4{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyy]-1-[3-(pyrimidin-4-yl)-Acide (3R,4R) 4 [3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-[3-(pyrimidin-5-y1)prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique 3
 - Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrazin-2-yl)prop-2-ynyl]-pipcridine-3-carboxylique Š

PCT/FR00/02541 WO 01/25227

26

Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridazin-3-yl): . . . prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[3-(pyridazin-4-y1)prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-phénylpropèn-2-Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yf)propyyl}-1-[4-pthenylbutki-3-... yl]pipéridine-3-carboxylique yl]pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-fluorophétyl)propyl]pipěridine-Acide (3R,4R).4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-phénylbuy/]pipéridine-3-acétique 3-acétique

Acide (3R,4R)-4-[3-(6-methoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[4-(2-fluorophety1)buty1]pipéridine-3-acetique Acide (3R,4R).4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluorophényl)propyl]pipéridine Acide (3R,4R)-4[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(3-fluorophényl)buryl]pipéridine-3-acetique

Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-fluorophényl)propyl]pipéridine 3-acetique 3-acctique

Acide (3R,4R)-4[3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy(]-1-[4-(4-fluorophényl)butyl]pipéridine Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin 4-y1)propy1]-1-[3-(2,3-difluorophény1)propy1] Acide (3R,4R).4-[3-(6-méthoxyquinolin.4-yl)propyl]-1-[4-(2,3-difluorophétyl)butyl] pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R)-4[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,6-difluorophényl)propyl] Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2,6-difluorophényl)buryl]: pipéridine-3-acétique pipéridine-3-acétique 25

Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propy]}-1-[3-(2-chlorophényl)propyl]pipéridine Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2-chlorophényl)butyl]pipéridine pipéridine-3-acétique 3-acetique 3-acetique 3

Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-chlorophényl)propyl]pipéridine 3-acétique

.35

PCT/FR00/02541

57

Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-chlorophényl)propyl]pipéridine Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin 4-y1)propyl]-1-[4-(3-chlorophényl)butyl]pipéridine 3-acétique

- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(4-chlorophényl)buryl]pipéridine-Acide (3R,4R).4-[3-(6-méthoxyquinolin.4-yl)propyy]-1-[3-(2,3-dichlorophényl)propyl] pipéridine-3-acétique
 - Acide (3R,4R).4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2,3-dichlorophényl)buryl] pipéridine-3-acétique
- Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[3-(2,6-dichlorophény1)propy4] oipéridine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2,6-dichlorophényl)butyl]
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(2-méthylphényl)propyl] piperidine-3-acetique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)jaropyl]-1-[4-(2-méthylphényl)buryl]pipéridine
 - Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[5-(2-méthylphényl)pentyl] pipéridine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(3-méthylphényl)buryl]pipéridine Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthylphényl)propyl]. pipéridine-3-acétique
- Acide (3R,4R).4-[3-(6-méthoxyquinolin.4-y1)propyl]-1-[4-(4-méthytphény1)buty1]pipéridine Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-méthylphétryl)propyl] pipéridine-3-acétique
- Acide (3R,4R)4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-méthoxyphényl)propyl] Acide (3R,4R)-4[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2-méthoxyphényl)butyl]: pipéridine-3-acétique 30
- Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)pxopyl]-1-[3-(3-méthoxyphényl)propyy]. Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(3-méthoxyphényl)buryl] pipéridine-3-acétique 35

Acide (3R,4R).4 [3-(6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(4-méthoxyphényl)propyl]..

28

Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy1]-1-[4-(4-méthoxyphényl)buryl]...

. . . pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R)-4[3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[3-(2-trifluorométhy1phény1)piropy1] Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2-trifluorométhylphényl)butyl] pipéridine-3-acétique pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)pxopyl]-1-[3-(3-trifluorométhylphényl)propyl]

10 : pipéridine-3-acétique

..... Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(3-trifluorométhylphényl)butyl] pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-trifluorométhylphényl)propyl] pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)pxopyl]-1-[2-phéty/lthio-éthy/]pipéridine-3-... 15... Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(4-trifluorométhylpthényl)binyl] pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R) 4[3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[3-phénylthio-propyl]pipéridine-3-

: 20

Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-fluorophénytthio)propyl] Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-fluorophénylthio)éthyl] pipéridine-3-acétique pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R).4-[3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluorophénylthio)propyl] Acide (3R,4R)4-[3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-fluorophénylthio)éthyl] pipéridine-3-acétique pipéridine-3-acétique . 22

Acide (3R,4R)-4[3-(6-métboxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-fluorophénylthio)éthyl] pipéridine-3-acétique . 00

Acide (3R,4R)-4[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3-diflucrophénylthio)èthyl] Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(4-fluoxophénylthio)propyl] pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy1]-1-[3-(2,3-difluorophénylthio)propy1] pipéridine-3-acétique 35

PCT/FR00/02541

23

Acide (3R,4R).4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyı]-1-[2-(2,6-diffuorophénylthio)éthyl] Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,6-difluorophénylthio)propyl] pipéridino-3-acétique pipéridine-3-acétique

- Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-chlorophénylthio)propyl] Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-chlorophenylthio)ethyl] pipéridine-3-acétique pipéridine-3-acétique
 - Acide (3R,4R).4{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyy]-1-[2-(3-chlorophénylthio)éthyl]: pipéridine-3-acétique

2

- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-chlorophényithio)éthyl] Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyy]-1-[3-(3-chlorophénylthio)propyl] pipéridine-3-acétique pipéridine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-chlorophénylthio)propyl] 💠 Acide (3R,4R).4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[2-(2,3-dichlorophénythio)ethy1] pipéridine-3-acétique . .15
 - Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3-dichlorophénylthio)propyl] pipéridine-3-acétique pipéridine-3-acétique 8
- Acide (3R,4R) 4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,6-dichlorophénylthio)propyl] Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyi]-1-[2-(2,6-dichlorophénylthio)étiyl] pipéridine-3-acétique pipéridine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-méthylphénylthio)propyl] Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy1]-1-[2-(3-méthylphénylthio)éthyl]. Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-méthylphénylthio)éthyl] pipéridine-3-acétique pipéridine-3-acétique 25
- Acide (3R,4R) 4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-methylphenylthio)propyl] Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyy]-1-[2-(4-méthylphénylthio)éthyl]. pipéridine-3-acétique piptridine-3-actique pipéridine-3-acétique 3
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-méthylphénylthio)propyl] pipéridine-3-acétique 35

PCT/FR00/02541 WO 01/25227

9

Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy/]-1-[2-(2-trifluorométhylbénylthio)éthyl] Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-triflurométhy4phény4thio) propyl]pipéridine-3-acétique pipéridine-3-acétique

- Acide (3R,4R).4-{3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3-trifluorométhylhénylthio) ethyl]pipéridine-3-acétique ŝ
 - Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[3-(3-triflurométhylphénylthio) propyl]pipéridine-3-acétique
 - Acide (3R,4R) 443 (6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-trifluorométhylthénylthio) ethyllpiperidine-3-acetique

吕

- . Acide (3R,4R) 4-{3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-méthoxyphénylthio)éthyl]. Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-trifluramethylphénylthio) propyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4[3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-méthoxyphénylthio)propyl] pipéridine-3-acétique

pipéridine-3-acétique

- Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-méthoxyphérylthio)éthyl]. pipéridine-3-acétique
 - Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthoxyphénylthio)propyl] pipéridine-3-acétique 20
- Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(4-méthoxyphénylthio)propyl] : Acide (3R,4R)-4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(4-méthoxyphénylthio)éthyl] pipéridine-3-acétique
- Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopropyl)&thyl]pip&idine-3-Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[cyclopropylméthyl]pipéridine-3acétique 52
- Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclobutyl)éthyl]pipéridine-3-Acide (3R,4R)-4{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{cyclobutytméthyl]pipéridine-3· acétique 30
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[cyclopearylméthyl]pipéridine-3-
- Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopenryl)éthyl]pipéridine-3-35

Acide (3R,4R).4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexyl)&thyl]pipéridine-3-Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[cyclohexylméthyl]pipéridine-3-

- Acide (3R,4R)-4[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopropylthio)éthyl]pipéridine Acide (3R,4R) 4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(cyclopropylthio)propyl] pipéridine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)proppyl]-1-[2-(cyclobutylthio)éthyl]pipéridine-3-Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(cyclobutylthiopropyl]pipéridine 10 acctique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy/]-1-[3-(cyclopentylthio)propy/]pipéridine-
- . Acide (3R,4R)-4{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(cyclothexylthio)éthyl]pipéridine-3-Acide (3R,4R) 4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1}-1-{3-(cyclohexy1thio)propy1]pipécidine
 - ... Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-méthylthiopropyl]pipéridine-3-Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyy]-1-[2-méthylthioéthyl]pipéridine-3-20 - 3-acctique
- Acide (3R,4R).4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1}-1-{2-(n-propy1thio)éthy1]pipéridine-3-Acide (3R,4R)-4{3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-ethylthiopropyl]piperidine-3-25 Acide (3R,4R).4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-éthylthioéthyl]pipéridine-3-
- Acide (3R,4R)-4{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(n-propylthio)propyl]pipéridine-3-8
 - Acide (3R,4R)-4[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(n-butylthio)propyl]pipéridine-3-Acide (3R,4R)-4[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(n-burylthio)éthyl]pipéridine-3-35

PCT/FR00/02541

WO 01/25227

Acide (3R,4R)-4[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[3-(thien-2-yl)propyl]pipéridine-3-

Acide (3R,4R).4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(thien-2-yl)butyl]pipéridine-3-

Acide (3R,4R).4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]}-1-{2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-Acide (3R,4R)-4[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)thiopropyl]pipéridine

Acide (3R,4R)-4[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(5-chloro-thien-2-yl)propyl]

Acide (3R,4R)-4[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(5-chloro-thien-2-yl)butyl] pipéridine-3-acétique pipéridine-3-acétique 2

Acide (3R,4R)-4[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(5-chloro-thien-2-yl)thioéthyl] pipéridine-3-acétique Acide (3R,4R).4{3.(6-methoxyquinolin.4-yl)propyyl}-1-{3-(5-chloro-thien-2-yl)thiopropyyl}pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-chloro-thien-2-yl)propyl]

Acide (3R,4R)-4[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(3-chloro-thien-2-yl)buryl] pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R).4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-chloro-thien-2-yl)thiopropyl] Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-chloro-thicn-2-yl)thioéthyl] pipéridine-3-acétique pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyy]}-1-[2-(5-méthy/-thien-2-yl)thioéthy/] Acide (3R,4R)4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(5-méthyl-thien-2-yl)propyl] $Acide (3R,4R).4\{3-(6-methoxyquinolin-4-yl)paropyl\}\cdot 1-[4-(5-methyl-thien-2-yl)buryl]$ pipéridine-3-acétique 3

Acide (3R,4R)-4[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(5-méthyl-thien-2-yl)thiopropyl] Acide (3R,4R).4+[3-(6-mcthoxyquinolin.4-yl)propyl]-1-[3-(3-mcthyl.-thicn-2-yl)propyl]pipéridine-3-acétique pipéridine-3-acétique 39

Acide (3R,4R)-4[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(3-méthyl-thien-2-yl)butyl] pipéridine-3-acétique 32

Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-méthyl-thicn-2-yl)thiocthyl] pipéridine-3-actique

Acide (3R,4R).4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthyl -thien-2-yl)thiopropyi] pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin 4-yl)pxopyl]-1-[3-(thien-3-yl)pxopyl]pipéridine-3-acétique
Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[4-(thien-3-yl)buryl]pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R).4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[2-(thien-3-yl)thioéthyl]pipéridine-3-nefrine

2

Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(thien-3-yl)thiopropyl]pipéridine-3-acétique Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(fur-2-yl)propyl]pipéridine-3-

15 Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(fur-2-yl)butyl]pipéridine-3acétique

acétique Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(fur-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3acétique Acide (3R,4R)-4 [3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(fur-2-yl)thiopropyl]pipéridine-3sodémie

20

Acide (3R,4R)-4{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-{fur-3-yl)propyl]pipéridine-3-acétique Acide (3R,4R)-4{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{4-{fur-3-yl)butyl]pipéridine-325 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(fur-3-yl)thioéthyl]pipéridine-3acétique Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(fur-3-yl)thiopropyl]pipéridine-3acétique

Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1-méthyl-pynol-2-yl)propyl]

pipéridine-3-acétique
Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(1-méthyl-pynrol-2-yl)butyl]
pipéridine-3-acétique
Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1-méthyl-pynrol-2-yl)thioéthyl]

35 Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propy/]-1-[3-(1-méthyl-pyrrol-2-yl)thiopropy/] pipéridine-3-acétique

pipéridine-3-acétique

WO 01/25227

PCT/FR00/02541

9

Acide (3R,4R) 4 [3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1-méthyl-pymol-2-yl)propyl]
pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(1-méthyl-pymol-3-yl)bunyl] pipéridine-3-acétique Acide (3R,4R).4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1-méthyl-pyrrol-3-yl)thioéthyl] pipéridine-3-acétique
Acide (3R,4R).4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1-méthyl-pyrrol-3-yl)thiopropyl] pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thiazol-2-yl)propyl]pipéridine-3acétique

2

Acide (3R,4R)4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(thiazol-2-yl)butyl]pipéridine-3acétique Acide (3R,4R)4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thiazol-2-yl)thioéthyl]pipéridineAcide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(thiazol-2-yl)thiopropyl]pipéridine-3-acétique Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(1-méthyl-imidazol-2-yl)propyl]

pipéridine-3-acétique

2

Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1-méthyl-imidazol-2-yl)thioéthyl] pipéridine-3-acétique
Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1-méthyl-imidazol-2-yl) thiopropyl]pipéridine-3-acétique

25 Acide (3R,4R).4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthyl-imidæzol 4-yl) propyl]pipéridine-3-acétique Acide (3R,4R).4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(3-méthyl-imidæzol 4-yl) butyl]pipéridine-3-acétique Acide (3R,4R).4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-méthyl-imidæzol 4-yl)thioéthyl]

pipéridine-3-acétique
Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)pxopyl]-1-[3-(3-méthyl-imidazol-4-yl)
thiopropyl]pipéridine-3-acétique
Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)pxopyl]-1-[3-(3-méthyl-pyrazol-4-yl)propyl]
pipéridine-3-acétique

35 Acide (3R,4R) 4-[3-(6-methoxyquinolin 4-y1)propyl]-1-[4-(3-methyl-pyrazol 4-y1)butyl] piperidine-3-acetique

Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-méthyl-pyrazol-4-yl)thioéthyl]
pipéridine-3-acétique
Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthyl-pyrazol-4-yl)thiopropyl]
pipéridine-3-acétique

- Acide (3R,4R)-4 [3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(oxazol-2-yl)propyl]pipéridine-3acétique
 Acide (3R,4R)-4 [3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(oxazol-2-yl)butyl]pipéridine-3acétique
- Acide (3R,4R) 4 [3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(oxazol-2-yl)thioethyl]pipéridine-3-acchique Acide (3R,4R)-4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(oxazol-2-yl)thiopropyl]pipéridine-3-acchique

2

- ... Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-2-yl)propyl]pipéridine-3nechique 5. Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyridin-2-yl)butyl]pipéridine-3nechique
- action (2R,4R) 4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)phioethyl]piperidine3-actique
 Acide (3R,4R) 4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-2-yl)thioethyl]piperidine3-actique
 Acide (3R,4R) 4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-2-yl)thiopropyl]
- 20 prperidine-3-acétique Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-3-yl)propyl]prpéridine-3-acétique Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyridin-3-yl)butyl]prpéridine-3-acétique
- 25 Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-3-yl)thioëthyl]pipéridine 3-acétique Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-3-yl)thiopropyl] pipéridine-3-acétique Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-4-yl)propyl]pipéridine-3
 - acetique

 Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[4-(pyridin 4-yl)butyl]pipéridine-3acétique

 Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[5-(pyridin 4-yl)pentyl]pipéridine-3acétique
- 35 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)pxopy]]-1-[2-(pyridin-4-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique

PCT/FR00/02541

WO 01/25227

99

Acide (3R,4R)-4 [3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1 -{3-(pyridin-4-yl)thiopropyl] ... stockidine-3-ackiane Acide (3R,4R)4-{3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(pyrimidin-2-yl)propyl]prip±idine-3-actione

Acide (3R,4R).4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyrimidin-2-yl)buty]pipéridine-3acétique Aride (3R 4R).4.13.46.méthoxyminolin-4-alymmal) 1.10.7.minista.3...hai.44.a

Acide (3R,4R)-4[3-(6-methoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-[2-(pyrinridin-2-y1)thioethyl] piperidine-3-actique

procramo-s-accaque
Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-2-yl)thiopropyl]:
pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-4-yl)pxopyl]pipéridine-3-acétique Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyrimidin-4-yl)butyl]pipéridine-3-

actique
Acide (3R,4R)-4[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyrimidin-4-yl)thioethyl]

piperidine-3-acetique
Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-4-yl)thiopropyl]
piperidine-3-acetique

prpéridine-3-acétique Acide (3R,4R) 4[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-5-yl)propyl]pipéridine

20 3-acétique Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)pxopyl]-1-[4-(pyrimidin-5-yl)butyl]pipéridine-3-acétique Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)pxopyl]-1-[2-(pyrimidin-5-yl)thioéthyl]

25 Acide (3R,4R)-4[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-5-yl)thiopropyl] pipéridine-3-acétique Acide (3R,4R)-4[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrazin-2-yl)propyl]pipéridin

Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pymzin-2-yl)propyl]pipéridine-3acétique Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pymzin-2-yl)butyl]pipéridine-3Acide (3R,4R)-4{3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl}-1-[2-(pynzin-2-y1)thioéthyl]pipéridine 3-acétique Acide (3R,4R)-4{3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl}-1-[3-(pynzin-2-y1)thiopropyl]

8

35 Acide (3R,4R)-4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(pyridazin-3-yl)propyl]pipéridine-3-acétique

pipéridine-3-acétique

67

Acide (3R,4R).4-[3-(6-méthoxyquinolin.4-yl)propyl]-1-[2-(pyridazin.3-yl)thio¢ttyl]. pirkridine.3-azticiue

Acide (3R,4R)-4{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(pyridazin-3-yl)thiopropyl]
pipéridine-3-acétique
Acide (3R,4R)-4{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(pyridazin-4-yl)propyl]pipéridine-3-acétique

2

Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridazin-4-yl)thioéthyl]...pipéridine 3-acétique

pyranamo, monaqua Acide (34,48) 4[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridazin-4-yl)thiopropyl] sin-trina 2 codisma Acide (3R,4R)-4[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-pbényl-prop-2-ynyl]-pipéndine-3sociaque

Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-actique

Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-propedine-3-acétique

20

Acide (3R,4R).4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pripéridine-3-acétique
Acide (3R,4R).4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-chloro-phényl)-prop-2-ynyl]-pripéridine-3-acétique

25 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-chloro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-3-acétique Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-chlorò-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-méthyl-phényl)-prop-2-ynyl]30 pipéridine-3-acétique
Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthyl-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-3-acétique
Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-méthyl-phényl)-prop-2-ynyl]Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-méthyl-phényl)-prop-2-ynyl]-

35 Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-trifluorométhyl-phétyl)-prop-2ynyl]-pipéridine-3-acétique

pipéridine-3-acétique

WO 01/25227 PCT/FR00/02541

89

Acide (3R,4R) 4 [3 (6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(3-trifluorométhyl-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(4-trifluorométhyl-phényl)-prop-2-

piperidine-3-acetique Acide (3R,4R)-4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-methoxy-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R).4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propy]}-1-[3-(4-methoxy-phényl)-prop-2-ynyl]:-pipéndins-3-acétique

Acide (3R,4R)44[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4-difluoro-phényl)-prop-2-... ynyl]-pipéndine-3-acétique Acide (3R,4R)44[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4-difluoro-phényl)-prop-2-

Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-y/)propyl}-1-[3-(3,4-dicthoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéndine-3-acétique

ynyl]-pipéridine-3-acétique

Party Paper and Conceptual Action of the Conceptual Action (3R,4R) 4 [3-(6-methoxyquinolin 4-yl)propy]-1-[3-(2-4-dichlaro-phenyl)-prop-2-

ynyl]-pipėridine-3-acėtique
Acide (3R,4R) 4-{3-(6-methoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-{3-(2,4,6-trichloro-phényl)-prop-2ynyl]-pipėridine-3-acėtique
Acide (3R,4R) 4-{3-(6-methoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-{3-(3,5-dichloro-phényl)-prop-2ynyl]-pipėridine-3-acėtique

25 Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(4-chloro-3-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipénidine-3-acétique Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-chloro-4-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipénidine-3-acétique Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-chloro-4-fluoro-phényl)-prop-2-Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-chloro-4-fluoro-phényl)-prop-2-

30 ynyl]-pipdridine-3-acdtique Acide (3R,4R)-4[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-chloro-5-fluoro-phányl)-prop-2ynyl]-pipdridine-3-acdtique Acide (3R,4R)-4[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-chloro-2-fluoro-phányl)-prop-235 Acide (3R,4R)-4{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(3-fluoro-4-méthyl-phényl)-prop-2-ynyl}-pipéridine-3-acétique

ynyl]-pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R) 4{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(4-chloro-3-trifluorométhyl-Acide (3R,4R) 4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2-chloro-4-trifluorométhylphényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R) 4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2-chloro-5-trifluorométhyl-Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[3-(5-chloro-2-méthoxy-phényl)phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique

'n

Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propy]-1-[3-(3,5-diméthyl-phényl)-prop-2-Acide (3R,4R).4-[3-(6-méthoxyquinolin.4-yl)propyi]-1-[3-(3,5-bis-trifluorométhyl-phényi)prop-2-yayl]-pipéridine-3-acétique

Ó

Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-y])propy]]-1-[3-(2,4-dichloro-6-méthyl-phényl)-.. 🖖 🔑 ynyl]-pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique .51

Acide (3R,4R)+4[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)mopy]]-1-[3-(5-chloro-thien-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[3-(3-chloro-thien-2-yl)-prop-2-ynyl]-

9

Acide (3R,4R)4{3-(6-méthoxyquinolin4-yl)propy]-1-{3-(3-méthyl-thicn-2-yl)-prop-2-Acide (3R,4R) 4{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(5-méthyl-thien-2-yl)-prop-2ymyl]-pipéridine-3-acétique ynyl]-pipéridine-3-acétique pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R)-4{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1-méthyl-pyrrol-2-yl)-prop-2-Acide (3R,4R)-4[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-3-yl)-prop-2-ynyl]ynyl]-pipéridine-3-acétique pipéridine-3-acétique 35

Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[3-(1-méthyl-pyrrol-3-yl)-prop-2-Acide (3R,4R) 4[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thiazol-2-yl)-prop-2-ynyl]ynyl]-pipéridine-3-acétique 30

Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thiazol-4-yl)-prop-2-ynyl]-

pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R)-4[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thiazol-5-yl)-prop-2-ynyl]pipéridine-3-acétique 35

WO 01/25227

70

PCT/FR00/02541

Acide (3R,4R)-4{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(1-méthyl-imidazol-2-yl)-prop-2ynyl]-pipéridine-3-acétique Acide (3R,4R)-4[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthyl-imidazol,4-yl)-prop-2ynyl]-pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R) 4[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]-1-[3-(3-méthyl-pyrazol-4-yl)-prop-2-Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(oxezol-2-yl)-prop-2-ynyl]ynyl]-pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R)-4[3-(6-méthoxyquinolin-4-yf)pxopyl]-1-[3-(oxezol-4-yf)-prop-2-ynyl]-. pipéridine-3-acétique

pipéridine-3-acétique

10

Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(oxazol-5-yl)-prop-2-ynyl]-. pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R).4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy/]-1-[3-(pyridin-2-yl)-prop-2-ynyl]-

Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-3-yl)-prop-2-ynyl]pipéridine-3-acétique 15

Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-4-yl)-prop-2-ynyl]pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R).4{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(pyrimidin-2-yl)-pxop-2-ynyl}pipéridine-3-acétique 20

Acide (3R,4R).4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-4-yl)-prop-2-ynyl]-Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-5-yl)-prop-2-ynyl]pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridazin-3-yl)-prop-2-ynyl]-Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridazin-4-yl)-prop-2-ynyl]-Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)mapy]-1-[3-(pyrazin-2-yl)-pxop-2-yny]pipéridine-3-acétique pipéridine-3-acétique 25

Acide (3R,4R) 44[3-(6-méthoxyquinolin-4-yf)propyf]-1-[3-phénytpropèn-2-yf]pipéridine-3pipéridine-3-acétique 98

Acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-phénylbutèn-3-yl]pipéridine-3-

Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyyl]-1-[3-phénylpropyyl] pipéridine-3-acétique 35

PCT/FR00/02541

1,

Acide (3R,4R) 4 [3 (R,S)-hydroxy-3 (6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl} 1 [4-phénylbaryl] pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R)-4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy/]-1-{3-(2-fluorophényl) propy/]pipéridins-3-acétique

Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-hydroxry-3-(6-methoxyquinolin.4-y1)propy1]-1-[4-(2-fluorophdny1)

butyl]pipéridine-3-acétique Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluorophényl) propyl]pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[4-(3-fluorophényl) butyl]pipéridine-3-acétique

ព្

Acide (3R,4R)+[3-(R,S)-trydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)pxopyi]-1-[3-(4-fluorophényl) propyl]pipéridine-3-ecétique

Acide (3R,4R)-4 [3-(R,S)-thydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(4-fluorophényl) buryl]pipéridine-3-acétique

15 Acide (3R,4R) 4 [3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3-difluorophényl)propyl]pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R).4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y)prtypy]]-1-{4-(2,3-difthoxophény)]buy]pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R) 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,6-20 difhxorophéxyl)propyl]pipéxidine-3-acéxique

difluorophény) propy] proédine-3-acétque Acide (3R,4R) 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy]-1-{4-(2,6diffuorophényl)butylpipéndine-3-acétique Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-chlorophényl) propyl]pipéndine-3-acétique butyl]pipéridine-3-acétique
Acide (3R,4R)-4-{3-(R,S)-bydroxy-3-{6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3-chlorophényl)

Acide (3R,4R).4{3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]}-1-[4-(2-chlorophényl)

35

propy/[pipéridine-3-acétique
Acide (3R,4R)-4{3-(R,S}-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{4-(3-chlorophétyl)

30 butyl/pipéridine-3-acétique Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-chlorophényl) propyl/pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R)-4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{4-(4-chlorophényl) butyl)pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R).4[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3-

dichlorophényl)propyl]pipéndine-3-soétique

35

. PCT/FR00/02541

WO 01/25227

72

Acide (3R,4R)-4 [3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-[4-(2,3-dichlorophényl)buryl]pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R) 4 [3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,6-

dichlorophényl)propylpipéridine-3-acétique Acide (3R,4R) 4-{3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{4-(2,6dichlorophényl)burylpipéridine-3-acétique
Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-méthylphényl)
propyl]pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[4-(2-méthylphényl) butyl]pipéridine-3-acétique

10

Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[5-(2-méthylptényl) pentyl]pipéridine-3-acétique Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthylptényl) propyl]prperidine-3-actique

15 Acide (3R,4R) 4-[3-(3-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(3-méthylphényl)

15 Acide (3R,4R) 4-[3-(3-méthylphényl)]

16 Acide (3R,4R) 4-[3-(3-méthylphényl)]

butyllpiperidine-3-acetique
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-methylphenyl)

propyljpiperidine-3-acétique Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(4-méthylphényl)

butyl]pipéridine-3-acétique

20

Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y/lyropy/]-1-[3-(2-méthoxy-phény/]propy/]pipéridine-3-acétique Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y/lyropy/]-1-[4-(2-méthoxy-

phényl)butyl]pipéridine-3-acétique

25 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthoxy-phényl)propyl]pipéridine-3-acétique Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(3-méthoxy-phényl)butyl]pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-laydroxy-3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propy)]-1-[3-(4-méthoxy-3-0 phényl)propy][pripéndine-3-acétique

Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-laydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(4-méthoxy-phényl)butyl]pipéndine-3-ecétique
Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-laydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-trifluoro-

méthylpkényl)propyl lpipéridine-3-acétique
35 Acide (3R,4R)-4-{3-(R,S)-hydroxy-3-{6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl}-1-{4-{2-trifluoro-méthylphényl)butyl]pipéridine-3-acétique

PCT/FR00/02541

WO 01/25227

5

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-trydroxy-3-(6-méthoxyquimolin-4-y1)propy1]-1-[3-(3-trifluoromethytphenyl)propyl]piperidine-3-acetique

Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[4-(3-triffuctométhytphányl)butyl]pipéridine-3-acétique Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propyy]-1-[3-(4-trifluono-Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(4-trifluorométhylphényl)propyl]pipéndine-3-acétique méthytphényl)butyl]pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R).4-{3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin.4-yl)propyl]-1-[2-phénythio ethyl piperidine-3-actique

2

Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-phénylthiopropyl]pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-fluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y])propy]]-1-[3-(2-fluorophenylthio)propyl]pipéridine-3-acétique 15

Acide (3R,4R)4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy]]-1-[2-(3-fluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyy]-1-[3-(3-fluorophényithio)propy/]pipéridine-3-acétique

20

Acide (3R,4R).4[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-fluoroshénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R) 4 [3-(R,S)-hydraxy-3-(6-méthaxyquinolin-4-yl)propyy]-1-[2-(2,3-diffuano-Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydraxy-3-(6-methaxyquinolin-4-yl)propyy]-1-[3-(4-fluoroshénylthio)propyl]pipéridine-3-acétique phenytthio)ethyl]piperidine-3-acétique 25

Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3-difluoro-Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquimolin.4-y1)propy1]-1-[2-(2,6-difluonophénylthio)propyl]pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R)+4[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyyl]-1-[3-(2,6-difluoroobserytthio)propy/pipscridine-3-acstique phénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique 30

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyy]-1-[2-(2-chlorophényl-Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyyl]-1-[3-(2-chlorophénylthio) ethyl priperidine-3-acetique 35

thio)propyl]pipéridine-3-acétique

7

PCT/FR00/02541

Acide (3R,4R)-4 [3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)progy/]-1-[2-(3-chlorophénylthio) cthyl pipchidine-3-actique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy!]-1-{2-(4-chlarophényl Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)pxqpyl]-1-[3-(3-chlorophényl thio)propyl]pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[3-(4-chlorophénylthio)propyl]pipéridine-3-acétique thio) thyl piptridine-3-actique

Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[2-(2,3-dichlorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique

2

Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyiquinolin-4-yl)propy1]-1-[3-(2,3-dichlaro-Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-trydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyyl]-1-[2-(2,6-dichlorophényithio)propyl]pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-bydraxy-3-(6-métboxyquinolin-4-y1)propyy]-1-[3-(2,6-dichlorophénylthio)propyl]pipéridine-3-acétique phénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1}-1-{2-(2-méthylphénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique 15

Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin.4-yl)propyl]-1-[3-(2-méthyl-Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[2-(3-méthylphényithio)propyl]pipéridine-3-acétique 20

Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin.4-y1)pxopy1]-1-[3-(3-méthylphénytthio)propyl]pipéridine-3-acétique phényithio)éthyl]pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propyy]-1-[2-(4-méthyl-Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-[3-(4-méthylphénylthio)propyl]pipéridine-3-acétique phénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique 35

Acide (3R,4R)4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1}-1-[2-(2-trifluctro-Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyyl]-1-[3-(2-triflurométhylphénylthio)propyl]pipéridins-3-acétiqu méthylbénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique 30

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3-trifluono-Acide (3R,4R)4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(3-triflurométhylhénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique

méthylphénylthio)propyl]pipéridine-3-acétique 33

Acide (3R,4R)-4{3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)pxopy/]-1-[2-(4-trifluorométhylbénylthio)éthylpipéridine-3-acétique Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-[3-(4-triflurométhylphénylthio)propyl]pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[2-(2-methoxy-Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[3-(2-méthoxyphenylthio)propyl]piperidine-3-acetique phényithio)éthy]]pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-méthoxy-Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquimolin.4-yl)propy]]-1-[3-(3-méthoxyphénylthio)propyl]pipéridine-3-acétique phénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique

2

Acide (3R,4R).4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyy]-1-{2-(4-méthoxy-

Acide (3R,4R).44[3-(R,S)-hydraxy-3-(6-méthaxyquinolin.4-yl)propys]]-1-{3-(4-méthaxyphénylthio)propyl]pipéridine-3-acétique phénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique 12

Acide (3R,4R).44[3-(R,S).hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin.4-yl)propyl]-1-{cyclopropyl-

Acide (3R,4R).44(3-(R,S).hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin.4-y1)propy)]-1-[2-(cyclopropy)) methyl]pipéridine-3-acétique éthyl]pipéridine-3-acétique

20

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl))propyl]-1-[cycloburylméthyl] Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cycloburyl) ethyl piperidine-3-acetique pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R)-4{3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[cyclopentylméthyl] Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyyl-1-[cyclobexylméthyl] Acide (3R,4R)4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentyl) thyl piperidine-3-acetique pipéridine-3-acétique 35

Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin.4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopropylthio) Acide (3R,4R).4{3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquimolin.4-y1)propy1}-1-[2-(cyclohexy1) Ahyl]pipéridino-3-acétique péridino-3-acétique 2

Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl}-1-[3-(cyclopropylthio) propyl]pipéridine-3-acétique éthyl]pipéridine-3-acétique 32

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-trydroxry-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)pxopyl}-1-[2-(cyclobutylthio) ethyl pipéridine-3-acétique

16

PCT/FR00/02541

Acide (3R,4R)4-[3-(R,S)-trydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy/J-1-[3-(cyclobutylthiopropyl]pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-[2-(cyclopenylthio) Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(cyclopearylthio) ethyl]pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R).4[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(cyclobexylthio) propyl]pipéridine-3-acétique éthyl]pipéridine-3-acétique

9

Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquimolin-4-y1)propy]]-1-[3-(cyclothexyldtio) Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propys]-1-{2-méthylthioéthyl] propyl]pipéridine-3-acétique pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy1]-1-[2-éthytthioéthyl] Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)paropyl]-1-[3-méthylthiopropyl]pipéridine-3-acétique pipéridine-3-acétique

12

Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[3-éthy1thiopropy1]

Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy/]-1-[2-(n-propy/thio) Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(n-propylthio) propy/]pipéridine-3-acétique éthyl pripéridine-3-acétique pipéridine-3-acétique 20

Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquimolin-4-y1)propy/]-1-[2-(n-burylthio) Acide (3R,4R)4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyd]-1-[3-(n-burylthio) Acide (3R,4R)+-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl) propyl]pipéridine-3-acétique ethyllpipéridine-3-acétique 25

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(thien-2-yl) Acide (3R,4R)4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-yl) thioéthyl pipéridine-3-acétique propy/]pipéridine-3-acétique butyl]pipéridino-3-acétique 2

Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2yl)thiopropyl]pipéridine-3-acétique 35

77

Acide (3R,4R)-4-{3-(R,S)-hydroxy-3-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-{5-chloro-thien-2-yl)propyl]pipéridine-3-acétique Acide (3R,4R)-4{3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{4-(5-chloro-thien-2-yl)buylpripefridine-3-ecetique

Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(5-chloro-thien-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(5-chloro-thien-2-yl)thiopropyl]pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-chloro-thien-10 2-yl)propyl]pipéridine-3-acétique
Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(3-chloro-thien-2-yl)buryl]pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R).4[3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-chloro-thien-2-yl)thioéthyl]pipéndine-3-acétique

Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-chloro-thien-2-yl)thiopropyl]pipéridine-3-acétique Acide (3R,4R)-4-(3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(5-méthyl-thien-

12

2-y/)propy/|pipéridine-3-acétique Acide (3R,4R)-4{13-(R,S)-hydroxy-3-{6-méthoxyquinolin-4-y/)propy/]-1-{4{5-méthyl-thien-2-y/)buty/|pipéridine-3-acétique

8

Acide (3R,4R)-44/3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(5-méthyl -thien-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique Acide (3R,4R)-44/3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(5-méthyl -thien-2-yl)thiopropyl]pipéridine-3-acétique

25 Acide (3R,4R)-4(3-(R,S)-laydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthyl-thien-2-yl)propyl]pipéridine-3-acétique Acide (3R,4R)-4(3-(R,S)-laydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(3-méthyl-thien-2-yl)butyl]pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-méthyl-thien-2-yl)bhioéthyl]pipétidine-3-acétique
Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthyl-thien-2-yl)bhiopropyl]pipétidine-3-acétique
Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-3-yl)propyl]pipétidine-3-acétique

35 Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(thien-3-yl) butyl]piperidine-3-ecétique

WO 01/25227

PCT/FR00/02541

78

Acide (3R,4R) 4 [3-(R,S)-trydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-3-yl) thioéthy]pipéridine-3-acétique Acide (3R,4R) 4[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-3-yl) thiopropyl]piperidine-3-acetique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(fur-2-yl) propyl]pipéridine-3-acétique
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(fur-2-yl) buyl]pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyy]-1-[2-(fur-2-yl) thioéthy]]pipéridine-3-acétique
Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyy]-1-[3-(fur-2-yl) thiopropy]]pipéridine-3-acétique
Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyy]-1-[3-(fur-3-yl)

15 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)pxopyy]-1-[4-(fur-3-yl) butyl]pipéridine-3-acétique Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyy]-1-[2-(fur-3-yl) thioéthyl]pipéridine-3-acétique

propyl]pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)gnopyl]-1-[3-(fur-3-yl)

to thiopropyl]pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)gropyl]-1-[3-(1-méthyl-pyrrol-2-yl)gropyl]pipéridine-3-acétique

2-yl)butyllpipéridine-3-acétique
 Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1-méthyl-pymol-2-yl)thioéthyllpipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R)4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[4-(1-méthy1-pymol-

2-yl)thiochtylpiperidine-3-acstique
Acide (3R,4R)-4(3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)tropyl]-1-[3-(1-méthyl-pyrrol-2-yl)thiopropyl]piperidine-3-acstique
Acide (3R,4R)-4(3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)tropyl]-1-[3-(1-méthyl-pyrrol-Acide (3R,4R)-4-(3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)tropyl]-1-[3-(1-méthyl-pyrrol-

2-yl)propyllpipétidine-3-acétique
 Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(1-méthyl-pyrrol-3-yl)buryllpipétidine-3-acétique
 Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1-méthyl-pyrrol-3-yl)thioéthyl]pipétidine-3-acétique

Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)|mopyl]-1-[3-(1-méthyl-pymol-3-yl)|thiopropyl]pipéridine-3-acétique

PCT/FR00/02541

79

Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(thiazol-2-yl) propyl]pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R)4-[3-(R,S)-laydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(thiazol-2-yl)buy]pipéridine-3-ecétique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thiazol-2-yl) thioéthyl]pipéridine-3-ecétique
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thiazol-2-yl) thiopropyl]pipéridine-3-acétique

S

Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1-méthyl-imidazol-2-yl)propyl]pipéridine-3-acétique Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(1-méthyl-imidazol-2-yl)buyl]pipéridine-3-acétique

9

Acide (3R,4R).4{3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin 4-y1)propyl]-1-{2-(1-méthylimidazol-2-y1)thioéthyl]pipéridine-3-acétique 15 Acide (3R,4R) 4-[3-(R,5)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1-méthyl-imidazol-2-yl)birozropyl]pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-laydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthyl-imidazol-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthyl-imi

Acide (3R,4R) 4-{3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(3-méthyl-imidazol-4-yl)butyl]pipéridine-3-acétique

20 imidazol 4-yl)butylpipéridine-3-acétique Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-méthyl-imidazol 4-yl)thioéthylpipéridine-3-acétique Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthyl-Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthyl-Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthyl-Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthyl-Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthyl-Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthyl-Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthyl-Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthyl-Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthyl-Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(R,R,4)-1-[3-(R,R,4)-4-[3-(R,R,4)- 25 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthyl-pyrazol-4-yl)propyl]pipéridine-3-acétique Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(3-méthyl-pyrazol-4-yl)buyl]pipéridine-3-acétique

imidazol-4-yl)thiopropyl]pipéridine-3-acétiqu

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-méthyl-30 pynazol-4-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthyl-

pyrazol-4-yl)thiopropyl]pipéridine-3-ecétique
Acide (3R,4R)-4{3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(oxazol-2-yl)propyl]pipéridine-3-ecétique

35 Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[4-(oxezol-2-yl)brtyl]piperidino-3-acetique

PCT/FR00/02541

WO 01/25227

80

Acide (3R,4R).44[3-(R,S).hydroxy-3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[2-(0xazol-2. ylyttioéthyl]pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R) 4-[3-(R,5)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(σκαχοί-2-yl)titiogropyl]pipéxidine-3-acétique

Acide (3R,4R)-4 [3-(R,S)-trydraxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y/)propyl]-1-[3-(pyridin-2-y/)propyl]pipéridine-3-ecétique

 $\label{eq:continuous} A cide (3R,4R) + 4[3-(R,S)-tydroxy-3-(6-méthoxy-quinolin-4-yl)propy/l]-1-[4-(pyridin-2-yl)buty] pipéridine-3-acétique$

Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-hydraxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[2-(pyridin-2-y1) thioéthy1]pipéridine-3-acétique

10

Acide (3R,4R)4-[3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy]]-1-[3-(pyridin-2-y1)

thiopropy/lpipéridine-3-acétique Acide (3R,4R)-4-{3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy/]-1-{3-(pyridin-3-yl) propy/lpipéridine-3-acétique 15 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyridin-3-yl) butyl]pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-3-yl) thiochyl]pipéridine-3-exétique Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-3-yl)

20 thiopropy/lipiperidine-3-actique Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy/l-1-{3-(pyridin-4-yl) propy/lipiperidine-3-actique Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy/l-1-{4-(pyridin-4-yl) 25 Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[5-(pyridin-4-yl) penyl]pipéridine 3-acétique Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-4-yl)

butyl]pipcridine-3-acetique

thiochyllypéridine-3-acétique
Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-4-yl)
thiopropyl]pipéridine-3-acétique
Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-2-yl)

propy/lpipéridine-3-acétique
Acide (3R,4R)-4{3-(R,S}-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y/)propy/}-1-[4-(pyrimidin-2-y/)
buy/lpipéridine-3-acétique

35 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyrimidin-2-yl) thiofdry]pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R)-4{3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy]]-1-[3-(pyrimidin-2-y1) thiopropy1]pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R)-4{3-(R,S)-tydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-4-yl) propyl]pipéridine-3-acétique

'n

Acide (3R,4R).4-[2-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyrimidin-4-yl)buy]pipéridine-3-acétique Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyrimidin-4-yl)thioétiyl]pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-4-yl)thiopropyl]pipéridine-3-acétique Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-5-yl)

ទ

propy/lpipéridine-3-acétique Acide (3R,4R)-4-{3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-{4-(pyrimidin-5-yl) buy/lpipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R)4-[3-(R,S)-taydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-[2-(pyrimidin-5-yl) thioethyl]piperidine-3-acétique
Acide (3R,4R)4-[3-(R,S)-taydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-5-yl)

15

triopropy/]pipéridine-3-acétique Acide (3R,4R) 4{3-{R,S}-hydroxy-3-{6-méthoxyquinolin-4-y/]propy/]-1-{3-{pyrazin-2-y/}

propyljpipetidine-3-acetique
Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyrazin-2-yl)
butyl]pipetidine-3-acetique
Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyrazin-2-yl)

8

thioéthyl]pipéridine-3-acétique

25 Acide (3R,4R).4-(3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(pyrazin-2-yl)
thiopropyl]pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R).4-(13-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(pyridezin-3-yl)
propyl]pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[4-(pyridazin-3-yl)
buyl]pipéridine-3-acétique
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[2-(pyridazin-3-yl)

thioéthyl]pipéridine-3-acétique Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridazin-3-yl) thiopropyl]pipéridine-3-acétique

35 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxty-3-(6-méthoxyquinolin-4-yf)propyl]-1-(3-(pyridazin-4-yf) propyl]pipáridine-3-acétique

PCT/PR00/02541

83

Acide (3R,4R) 4 {3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{4-(pyridazin-4-yl) buryl]pipéridine-3-acétique

 $\label{eq:control} A cide (3R,4R) - 4[3-(R,S)-by droxy-3-(6-méthoxy quino lin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridazin-4-yl) thio ethyl] piperidine-3-acetique$

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-métboxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridazin-4-yl) thiopropyl]pipéridine-3-acétique
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-métboxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-phényl-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl}-1-[3-(2-fluoro-phéryl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique

10

Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluoro-phéryl)-prop-2-ynyl]-pipéridine 3-acétique Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(4-fluorophényl)-prop-2-ynyl]-pipéridino-3-acétique
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-chloro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridino-3-acétique

phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
Acide (3R,4R)-4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3-chloro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-chloro-

20 phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-méthyl-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthyl-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique

30 mehnyl-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-rifluoro-méthyl-phényl-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R).44[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)paropyl]-1-{3-(2-méthoxy-pthryl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique

35 Acide (3R,4R)-4[3-(R,5)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)xopy/]-1-[3-(3-méthoxy-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique

PCT/FR00/02541

83

Acide (3R,4R) 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-{3-(4-méthoxypháry1)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-actsique Acide (3R,4R).4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy1]-1-{3-(3,4-difluorophény1)-prop-2-yny1}-pripéridine-3-acétique 5 Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(2,4-diffuoro-pháryl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(3,4-dichloro-pháryl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R)4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y))propy]-1-{3-(2,3-dichloro-phény)-prop-2-ynyl-pripéridine-3-acétique

9

Acide (3R,4R).4-{3-(R,S)-trytroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1}-1-{3-(2,4-dichloro-phény1}-prop-2-yny1-pipéridine-3-acétique Acide (3R,4R).4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1}-1-{3-(2,4,6-trichloro

phányl)-prop-2-ynyl}-pipénidine-3-ecétique
15 Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(3,5-dichloro-phányl)-prop-2-ynyl}-pipénidine-3-ecétique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-bydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-chloro-3-fluoro-phenyl)-prop-2-ynyl]-pripéridine-3-acétique

Acide (3R,4R).4-[3-(R,S).hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin 4-yl)propyyl]-1-[3-(3-chloro-4-

fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yf)propyl]-1-[3-(2-chloro-4-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique

2

Acide (3R,4R) 4-{13-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yf),mopyl]-1-{3-(3-chloro-5-fluoro-phényl)-pripéridine-3-acétique

25 Acide (3R,4R) 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)mopyl}-1-{3-(4-chloro-2-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl}-pipéridine-3-acétique Acide (3R,4R) 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)mopyl}-1-{3-(3-fluoro-4-piper) - 1-2-(3-fluoro-4-piper) - 1-2-(3-fluoro-4

metnyl-ptranyl-prop-2-ynyl]-piperidine-3-actrique
Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-chloro-3yl) trifluorumétnyl-ptrayl)-prop-2-ynyl]-piperidine-3-acetique

Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-chlono-4-trifluxramethyl-phetryl)-prop-2-ynyl]-piperidine-3-acetique
Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-chloro-5-

trilluorandthyl-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
35 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydraxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(5-chloro-2-

méthoxy-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R) 4[3-(R,S)-trydroxy-3-(6-méthoxyquinolin 4-y1)propy1]-1-[3-(3,5-bis-trifluoro-méthy1-phop-2-yny1]-pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-bydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)pxopyl]-1-[3-(3,5-diméthyl-phayl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4-dichloro-6-méthyl-phéxyl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique

2-ynyl-pyratuuro-3-acaque Acide (3R,4R).4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(5-chloro-thien-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique

9

Acide (3R,4R)-4(3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(3-chloro-chica-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-ecétique Acide (3R,4R)-4(3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(5-méthyl-chica-2-yl)-prop-2-ynyl}-pipéridine-3-ecétique

15 Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthyl-thicn-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thicn-3-yl)-prop-Acide (3R,4R) 4-[3-(thicn-3-yl)-prop-Acide (3

2-ynyl]-pipéridine-3-acétique Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(1-méthyl-pymol-

2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1-méthyl-pyrrol-3-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thiazol-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique

25 Acide (3R,4R) 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propy/}-1-{3-(thiszol-4-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-scétique Acide (3R,4R) 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propy/}-1-{3-(thiszol-5-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-scétique

Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-laydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[3-(1-méthyl-inidazol-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-laydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[3-(3-méthyl-imidazol-4-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-laydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[3-(3-méthyl-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique

35 Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(0xazol-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipétidino-3-acétique

WO 01/25227

PCT/FR00/02541

8

PCT/FR00/02541

85

Acide (3R,4R)-4{3-(R,S}-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(0xazol-4-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridino-3-acétique

Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-thydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)pxopyl]-1-[3-(oxazol-5-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-3-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique Acide (3R,4R)-4{3-(R,S)-hydroxy-3-(6-mtthoxyquinolin-4-y1)propyl}-1-[3-(pyridin-4-y1)-prop-2-ynyl]-piptridine-3-actique Acide (3R,4R)-4{3-(R,S)-bydroxy-3-(6-mtthoxyquinolin-4-y1)propyl}-1-[3-(pyrimidin-2-y1)-

ទ

Acide (3K,4K)-4-{3-(K,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(pyrimidin-2-yl)prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique Acide (3R,4R)-4-{3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(pyrimidin-4-yl)

prop-2-ynyl]-paperidine-3-acétaque 15 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-tsydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-5-yl)prop-2-ynyl]-paperidine-3-acétique

Acide (3R,4R) 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(pynazin-2-yl)-prop-2-ynyl}-propertione-3-acktique

Acide (3R,4R) 4 [2-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridazin-3-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique

20

Acide (3R,4R)4[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridazin-4-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-phérylpropèn-2-yl]pipéridine-3-acétique

25 Acide (3R,4R) 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-pbénylbutha-3-sylpipéridine-3-acétique Acide (3R,4R) 4-{3-(R,S)-fluxro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-pbénytpropyl]

Acide (3R,4R)-4{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl}-1-{3-phénytpropyl}
pipéridino-3-acétique
Acide (3R,4R)-4{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl}-1-{4-phénylbutyl}

pipéridine-3-ackique
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(2-fluorophényl)
propyl]pipéridine-3-acétique
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[4-(2-fluorophényl)

2

35 Acide (3R,4R)-4{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(3-fluorophényl) propyl]pipéridine-3-acétique

butyl]pipéridine-3-acétique

WO 01/25227

PCT/PR00/02541

98

Acide (3R,4R) 4{3-(R,S)-fluoro-3-{6-méthoxyquinolin-4-yl)nropyl}-1-{4-(3-fluorophényl) buryl}pipéridine-3-ecétique

Acide (3R,4R).4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin 4-y1)propy]-1-{3-(4-fluorophéty)} propy!]pipéridino-3-acétique

Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(4-fluorophényl)
butyl]pipéridine-3-acétique
Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3-difluoro-

phényl)propyl)pipéndine-3-acétique
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2,3-difluoro10 phényl)butyl]pipéndine-3-acétique

Acide (3R,4R)4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yf)propyl]-1-[3-(2,6-difluoro-phányf)propyl]pipéndine-3-ecétique

Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[4-(2,6-difluoro-phény1)buty1]pripéndine-3-acétique

15 Acide (3R,4R) 4f3-(R,S)-filuaro-3-(6-méthaxyquinolin-4-yl)propyl]-1-f3-(2-chlarophényl) propyl]pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R) 4 [3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[4-(2-chlorophenyl) buryl]piperidine-3-acetique

Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-filuoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-chlorophényl)
20 propyl]pipénidine-3-ecétique

Acide (3R,4R) 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-i-{4-(3-chlorophényl) burylpipéridine-3-acétique Acide (3R,4R) 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-i-{3-(4-chlorophényl) propyl]pipéridine-3-acétique

25 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(4-chlorophényl) butyl]pipéridine-3-acétique
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3-dichlorophényl)propyl]pipéridine-3-acétique
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2,3-dichloro-Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2,3-dichloro-Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2,3-dichloro-Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2,3-dichloro-Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2,3-dichloro-Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(R,S)-fl

30 pháry/lburý/lpipéridine-3-sockique
Acide (3R,4R)-4{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthonyquinolin-4-y/)propy/]-1-{3-(2,6-dichlorophéry/lpipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[4-(2,6-dichloro-phéxy1)buty1pipéridino-3-ecétique

35 Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-filumo-3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl}-1-[3-(2-méthylphényl) propyl]pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-[4-(2-méthylphényl) butyl]pipéridino-3-acétique

Acide (3R,4R).4-{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin.4-y/)propyl]-1-{5-(2-méthylphényl) penyl]pipéridins-3-acétique

Acide (3R,4R).4[3-(R,S)-fluxno-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthylphényl) propyl]pipéridine-3-acétique
Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-fluxno-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(3-méthylphényl) buyl]pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R)4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-méthylphényl) propyl]pipéridine-3-acétique
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(4-méthylphényl) buyl]pipéridine-3-acétique

2

Acide (3R,4R) 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolim-4-yl)propyl}-1-{3-(2-méthoxyphányl) propyl]pipáridino-3-sockique

15 Acide (3R,4R) 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{4-(2-méthoxyphényl)
buryl]pipéridine-3-ecétique

Acide (3R,4R)-4{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-{3-(3-méthoxyphényl) propyl]pipéridino-3-ecétique
Acide (3R,4R)-4{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)pxopyl]-1-{4-(3-méthoxyphényl)

butyl]pipdridine.3-acdsique Acide (3R,4R).4-{3-(R,S)-fluoro.3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(4-méthoxyphényl) propyl]pipdridine.3-acdsique

20

Acide (3R,4R)4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[4-(4-méthoxyphéry1)

butyllpipdridine-3-acdique
25 Acide (3R,AR)-4-{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)pxopyl}-1-{3-(2-trifluorométhyl-pdetyl)propylpipdridine-3-acdique

phenyl)propylpipetidine-3-actique
Acide (3R,4R)-4{3-(R-influoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{4-(2-trifluorométhyl-phenyl)putylpipetidine-3-actique
phenyl)butylpipetidine-3-actique

Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-trifluorométhyl-30 phétryl)propyl]pipétidine-3-acétique
Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(3-trifluorométhyl-phétryl)butyl]pipétidine-3-acétique

Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-trifluorométhyl-phényl)propyl]pipéridine-3-acétique
35 Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(4-trifluorométhyl-

phényl)butyl]pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[2-phénylthio-éthyl] pipéridino-3-acétique

88

PCT/FR00/02541

Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y/)propyl]-1-{3-phénylitio-propyl] pripéridine-3-ecétque

Acide (3R,4R) 4-{3-(R,5)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2-fluorophényl-trio)-tri

 $\label{eq:control_eq} A cide (3R,4R) + (3-(R,S) \cdot fluoro-3-(6-rachtoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2-(3-fluorophicnyl-thio)ethyl)piperidine-3-acetique$

10 thio)&thyl]pip&idine-3-ac&tique Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-m&thoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluoroph&xyl-thio)propyl]pip&idine-3-ac&tique Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-m&thoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-fluoroph&xyl-Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-m&thoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-fluoroph&xyl-Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-m&thoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-fluoroph&xyl-Acide (3R,4R)-4]-1-[3-(4-fluoroph&xyl-Acide (3R,4R)-4]-1-[3-(4-fluoroph&x

15 Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-fluorophényl-thio)propyl]pipétidine-3-acétique

thio) (thy!] piperidine-3-acetique

Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3-difluoro-phétylthio)éthyl]pipétidine-3-acétique Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3-difluoro-Acide (3R,4R).4-[3-(2,3-difluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3-difluoro-

20 pdenylthio)propyl]piperidine-3-actique Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-fluono-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,6-difluono-

phénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique Acide (3R,4R) 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-{2,6-difluorophénylthio)propyl]pipéridine-3-acétique

35

Acide (3R,4R)4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-chlorophényl-thio)éthyl]pipéridine-3-acétique
Acide (3R,4R)4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-chlorophényl-thio)propyl]pipéridine-3-acétique

30 thio)ethylpiperidine-3-actique Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-chlorophényl-thio)propyl]-piperidine-3-acétique

Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-fluxno-3-(6-méthoxyquinolin.4-y1)propy1]-1-[2-(3-chloxophényl-

Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-fluxro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-chlorophényl-thio)éthyl]pipéridine-3-acétique

35 Acide (3K,4R)-4-[3-(R,S)-fluxro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-chloxophényl-thio)propyl]pipéridine-3-acétique

PCT/FR00/02541

8

Acide (3R,4R)-4 [3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1}-1-[2-(2,3-dichloro-phárythio)éthy1]pipéridino-3-acétique

Acide (3R,4R) 4-{3-(R,S)-fluxno-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1}-1-{3-(2,3-dichloro-phénylthio)propy1]prjoéridino-3-acétique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,6-dicthloro-phénylthio)étty/]pipéridine-3-acétique
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,6-dicthloro-phénylthio)propyl]pipéridine-3-acétique

v

Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2-méthylphényl-thio)éthyl]pipétidine-3-acétique Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2-méthylphényl-thio)propyl]pipétidine-3-acétique

10

Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-méthylphényl-thio)éthyl]pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthylphényl-15-(3-17-47)-17-(3-17-47-47)-17-(3-17-47)-17

thiopropyl pipelidine 3-actique
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(4-méthylphérnyl-thio)ethyl)pipelidine-3-actique
thio)ethyl pipelidine-3-actique

Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-fluxro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y/)propy]]-1-[3-(4-méthylphényl-thio)propy]]pipétidine-3-acétique
Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-fluxro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y/)propy]]-1-[2-(2-trifluorométhyl-phénylthio)éthyl]pipéxidine-3-acétique

2

Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2-triflurométhyl-

phénytthio)propyl]pipéridine-3-acétique

phenythio)propyllpiperidine-3-acetique

Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-trifluorométhyl30 phenythio)ethyl priperidine-3-acetique

Acide (3R,4R)-4{3-(R,S)-fluxac-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)pxopyl]-1-{3-(4-trifluxométhyl-pbénylthio)pxopyl]pipétidine-3-acétique
Acide (3R,4R)-4{3-(R,S)-fluxac-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)pxopyl]-1-{2-(2-méthoxyphényl-thio)ethyllpipétidine-3-acétique

35 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluano-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(2-méthoxyphényl-thio)propyl]pipéridine-3-acétique

WO 01/25227 PCT/FR00/02541

90

Acide (3R,4R) 4{3-(R,5}-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y/)propy]-1-{2-(3-méthoxyphényl-thio)éthyl]pipéridine-3-ecétique

Acide (3R,4R)-4f3-(R,S)-fitwaco-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-f3-(3-méthoxyphénylthio)propyl]pipéridine-3-acétique

5 Acide (3R,4R).4[3.(R,S).fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)pxopyl]-1-[2-(4-méthoxyphényl-thio)éthyl]pipéridine-3-acétique Acide (3R,4R).4[3.(R,S).fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)pxopyl]-1-[3-(4-méthoxyphényl-thio)pxopyl]pipéridine-3-acétique

unope 491 prystanta. Procedulu. Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[cyclopropylunéthyl] pipéridine-3-ecétique

2

Acide (3R,4R)4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl}1-[2-(cyclopropyl)éthyl] pipétidine-3-acétique Acide (3R,4R)4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl}1-[-cyclobus/méthyl]

15 Acide (3R,4R)-4-{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl}-1-[2-(cyclobuty1)ethyl] ipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R) 4 [3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[cyclopentylméthyl] pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R)4-{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquimolin 4-yl)pxopyl}-1-{2-(cyclopentyl)éthyl]

pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R)4-{13-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquimolin 4-yl)pxopyl}-1-{cyclohexydméthyl]

pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclothexyl)éthyl]

pipéridine-3-acétique

25 Acide (3R,4R) 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(cyclopropylthio) éthyl]pipéridine-3-acétique Acide (3R,4R)-4-{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(cyclopropylthio) remodylniveridine-3-acetique

propyl properly actique

Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cycloburyltio)

40 ethyl propid actique

Acide (3R,4R)44[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyy]-1-{3-(cyclobutylthio-

propyl/pipckridine-3-acktique Acide (3R,4R)-4{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(cyclopentylthio) ethyl]pipckridine-3-acktique

35 Acide (3R,4R)-4{3-(R,S)-filuono-3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl}-1-{13-(cyclopentyfthio) propyl]pripéridine-3-ecétique

PCT/FR00/02541

91

Acide (3R,4R).4-{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)pxopyl}-1-{2-(cyclobexylthio) ethyllpipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-flucro-3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[3-(cyclohexylthio) propyllpipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyy]-1-[3-méthylthiopropyy] Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy)]-1-[2-méthythioéthy1] pipéridine-3-acétique pipéridine-3-acétique

s

Acide (3R,4R)4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyyl-1-[2-éthylthioéthyl] pipéridine-3-acétique

9

Acide (3R,4R) 4{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquimolin-4-y1)propyl}-1-{2-(n-propy/thio)éthy1] Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyyl]-1-[3-éthylthiopropyl] pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(n-butythio)ethyl] Acide (3R,4R).4{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquimolin-4-y1)prapy)}-1-{3-(n-prapy)thio) propyl]pipéridine-3-acétique pipéridine-3-acétique

13

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propy1]-1-[3-(n-butylthio)propy1] pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R)-4{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthonsyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)propyl] Acide (3R,4R)4+[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[4-(thien-2-yl)butyl] pipéridine-3-acétique pipéridine-3-acétique

2

Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thicn-2-yl)thio-Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyf]-1-[3-(thica-2-yl)thioethyl pipéridine-3-acétique 35

pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R).4{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]} 1-[3-(5-chloro-thien-2yl)propyl]pipéridine-3-acétique propyl]pipéridine-3-acétique 3

Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyyl]-1-[4-(5-chloro-thian-2-Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy1]-1-[2-(5-chloro-thien-2yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique yl)butyl]pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[3-(5-chloro-thien-2yl)thiopropyl]pipéridine-3-acétique 35

PCT/FR00/02541

WO 01/25227

8

Acide (3R,4R)4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-chloro-thien-2yl)propyl]pipćridine-3-acćtiqu

Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yf)propy/]-1-[4-(3-chloro-thien-2yl)butyl]pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-chloro-thien-2yl)thioéthyl]pipéridine-3-aoétique

Acide (3R,4R)4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-chloro-thien-2yl)thiopropyl]pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R) 4 [3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[3-(5-méthyl-thien-2yl)propyl]pipéridine-3-acétique

2

Acide (3R,4R)4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propyy]-1-[4-(5-méthy1-thian-2-Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1}-1-{2-(5-méthy1-thien-2yl)butyl]pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propyy]-1-[3-(5-méthy)-thien-2yl)thiopropyl]pipéridine-3-acétique yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique 15

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyy]-1-[3-(3-méthyl-4hien-2yl)propyl]pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)progy1}-1-[4-(3-méthyl-thien-2yl)butyl]pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy]]-1-[2-(3-méthy1-thien-2-Acide (3R,4R)4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy]}-1-[3-(3-méthy1-thien-2yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique 20

Acide (3R,4R)4-[3-(R,S)-finoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy/]-1-[3-(thian-3-y1)propy/] Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[4-(thien-3-yl)butyl] pipéridine-3-acétique pipéridine-3-ecétique 32

yl)thiopropyl]pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R)4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propy]]-1-[2-(thien-3-yl)thioethyl pipéridine-3-acétique 8

Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquimolin-4-y1)propy1]-1-[3-(fur-2-y1)propy1] Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)pxopyy]-1-[3-(thien-3-y1)thiopropyl]pipéridine-3-acétique pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R).4[3-(R,S).6thoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(fur-2-yl)butyl]pipéridine-3-acétique 35

Acide (3R,4R)-4.[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[2-(fur-2-yl)thioéthyl]

Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)pxopy1]-1-[3-(fur-2-yl)thiopropyl]pipéridine-3-acétique $Acide (3R_4R) + \{3 + (R_5) + fluoro + 3 + (6 - methoxyquimolin - 4 + y) \} \\ yropyl \} - 1 + \{3 + (fur. 3 - y) \} \\ yropyl \} - 1 + (3 + (fur. 3 - y)) \\ yropyl \} - 1 + (3 + (fur. 3 - y)) \\ yropyl \} - 1 + (3 + (fur. 3 - y)) \\ yropyl \} - 1 + (3 + (fur. 3 - y)) \\ yropyl \} - 1 + (3 + (fur. 3 - y)) \\ yropyl \} - 1 + (3 + (fur. 3 - y)) \\ yropyl \} - 1 + (3 + (fur. 3 - y)) \\ yropyl \} - 1 + (3 + (fur. 3 - y)) \\ yropyl \} - 1 + (fur. 3 - y) \\ yropyl \} - 1 + (fur. 3$ $A cide (3R,4R) + \{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)pxopyl\}-1-\{4-(fur.3-yl)butyl\}$ pipéridine-3-acétique pipéridino-3-acétique

Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[2-(fur-3-y1)thioéthy1] pipéridine-3-acétique

2

Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-fluxno-3-(6-méthoxyquimolin.4-y1)propy1]-1-[3-(1-méthy1-pymol-2-Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]-1-[3-(fur-3-yl)thioyl)propyl]pipéridine-3-acétique propyl]pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(1-méthyl-pymol-2yl)butyl]pipéridine-3-acétique 12

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquimolin-4-y1)propyy]-1-[2-(1-méthyl-pyrrol-2yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R)4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1-méthyl-pyrrol-2yl)thiopropyl]pipéridine-3-acétique

20

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyy]-1-[3-(1-méthyl-pymol-2-Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyy]-1-[4-(1-méthyl-pymol-3yl)propyl]pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-fitoaro-3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1-méthyl-pymol-3-Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyy]-1-[2-(1-méthyl-pyrrol-3yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique 25

yl)butyl]pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyyl-1-[3-(thiazzl-2-yl) yl)thiopropyl]pip¢ridine-3-acétique propyl]pipéridine-3-acétique

30

Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)paropy1}-1-[2-(thiazol-2-yl)thio-Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[4-(thiazol-2-yl) butyl]pipéridine-3-acétique ethyl]pipéridine-3-acétique Acide (3R,4R).4{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-{3-(thiazol-2-y1)thiopropyl]pip&idine-3-acétique 32

WO 01/25227

PCT/PR00/02541

8

Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[3-(1-méthylimidazol-2-yl)propyl]pipćridine-3-acćtique

Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy]]-1-[4-(1-méthylimidazol-2-yl)butyl]pipéridine-3-acétique Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[2-(1-méthyl-Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl}-1-[3-(1-méthylimidazol-2-yl)thiopropyl]pipéridine-3-acétique imidazol-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétiq

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(3-méthylimidazol-4-yl)propyl]pipéridine-3-acétique

2

Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[4-(3-méthyl-Acide (3R,4R) 4{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3-méthylimidazol 4-yl)butyl]pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquimolin-4-y1)paropy1}-1-[3-(3-méthylimidazol-4-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique 13

Acide (3R,4R)4-{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy/}} 1-{3-(3-méthyl-pyrazolimidazol-4-yl)thiopropyl]pipéridine-3-acétique 4-yl)propyl]pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R) 4 [3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1 [4-(3-méthyl-pyrazol-4-yl)butyl]pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R)4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxy-quinolin-4-y1)propy1]-1-[2-(3-méthy)-pyrazol-Acide (3R,4R)-4{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(3-méthyl-pyrazol-4-yl)thiopropyl]pipéridine-3-acétique 4-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique 20

Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl}-1-[3-(oxazol-2-yl) $Acide (3R,4R).4\{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl\}-1-\{4-(oxazol-2-yl)-1-(1-4-yl)propyl\}-1-(1-4-(oxazol-2-yl)-1-(1-4-yl)propyl]-1-(1-4-(oxazol-2-yl)-1-(1-4-yl)propyl]-1-(1-4-yl)propyll[-1-4-yl]-1-(1-4-yl)propyll[-1-4-yl]-1-(1-4-yl)propyll[-1-4-yl]-1-(1-4-yl)propyll[-1-4-yl]-1-(1-4-yl)propyll[-1-4-yl]-1-(1-4-yl)propyll[-1-4-yl]-1-(1-4-yl)propyll[-1-4-yl]-1-(1-4-yl)propyll[-1-4-yl]-1-(1-4-yl)propyll[-1-4-yl]-1-(1-4-yl)propyll[-1-4-yl]-1-(1-4-yl)propyll[-1-4-yl]-1-(1-4-yl)propyll[-1-4-yl]-1-(1-4-yl)propyll[-1-4-yl]-1-(1-4-yl)propyll[-1-4-yl]-1-(1-4-yl)propyll[-1-4-yl]-1-(1-4-yl)propyll[-1-4-yl]-1-(1-4-yl)propyll[-1-4-yl]-1$ propyl]pipéridine-3-acétique butyllpipéridine-3-acétique 22

Acide (3R,4R)-4{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)pxopyl}-1-{2-(oxazol-2-yl) Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(oxazol-2-yl) thioéthyl]pipéridine-3-acétique 30

Acide (3R,4R)4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquimolin-4-yl)propyl}-1-[3-(pyridin-2-yl) thiopropy/]pipéridine-3-acétiq propyllpipéridine-3-acétique Acide (3R,4R)4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[4-(pyridir-2-yl) butyl]pipéridine-3-acétique 35

PCT/FR00/02541

95

Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluaro-3-(6-méthoxyquimolin-4-y1)propy1]-1-[2-(pyridin-2-y1) thioéthy1]pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R).44[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin.4-y1)propy/]-1-[3-(pyridin-2-y1) thiopropy/]pipéridino-3-acétique Acide (3R,4R).4-(3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-3-yl)propyl]pipéridine-3-ecétique
Acide (3R,4R).4-(3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyridin-3-yl)puyl]pipéridine-3-ecétique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-3-yl) thiodhyl]pipéridine-3-acétique

9

Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-fluxro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-3-yl) thiopropyl]pipéridino-3-acétique Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-fluxro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-4-yl)

propy/lpiperidine-3-actique 15 Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluaro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propy/}-1-[4-(pyridin-4-yl)

Acture (20,4x0,7x12-17,4x5) nutrate-3-(venteumxyquimoint-4-y) propyij-1-1-(19) nutra-4-y) butyl piperidine-3-acetique
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyi]-1-[5-(pyridin-4-yl)

peny/Ipipéndine-3-acétique Acide (3R,4R)-4{3-(R,S}-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)jnogyy]-1-[2-(pyridin-4-yl)

thioéthyl]pipéridine-3-acétique

2

Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin 4-y1)propy]]-1-[3-(pyridin-4-y1) thiopropy]pipéridine-3-ecétique Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin 4-y1)propy]]-1-[3-(pyrinidin-2-y1) 25 Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyrimidin-2-yl)butyl]pipéridine-3-acétique Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyrimidin-2-yl)

propyl]pipdridine-3-actique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(pyrimidin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(pyrimidin-2-yl)

thiopropyllpipelidine-3-acetique

Acide (3R,4R)-4-[3-(Ry)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-4-yl)propyl-1-[3-(pyrimidin-4-yl)propyl-1-[3-(pyrimidin-4-yl)propyl-1-[3-(pyrimidin-4-yl)propyl-1-[3-(pyrimidin-4-yl)propyl-1-[3-(pyr

Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-filuaro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[4-(pyrimidin-4-yl) buryl]pipéridine-3-acétique

35 Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-finoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyrimidin-4-yl) thioéthyl]pipéridine-3-acétique

WO 01/25227 PCT/FR00/02541

96

Acide (3R,4R)-4{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(pyrimidin-4-yl) thiopropyl]pipéridino-3-acétique Acide (3R,4R)-4-{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy/}-1-{3-(pyrimidin-5-yl) propy/lpipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyrimidin-5-yl) butylpipéridine-3-acétique
Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyrimidin-5-yl) thioéthyl]pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-{3-(pyrimidin-5-y1) thiopropyl]pipéridine-3-acétique

2

Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrazin-2-yl)propyl]pickridino-3-acktique

Acide (3R,4R)4{2-(R,S)-fitumo-3-(6-méthoxyquinolin-4-y/)propy/]-1-[4-(pyrazin-2-y/) bux/lpideidine-3-acétique

Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[2-(pyrazin -2-yl) thioéthyl]pipéridine-3-acétique

 $\label{eq:continuous} A cide (3R,4R) + [3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrazin-2-yl)thiopropyl]pipéridine-3-actique$

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluctro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)pxopyl]-1-[3-(pyridazin-3-yl)
20 propyl]prjoéridine-3-acétique
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluctro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)pxopyl]-1-[4-(pyridazin-3-yl)

buryl]pipcidine 3-accique
Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluore 3-(6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[2-(pyridazin-3-yl)
thiochly]pipcirdine 3-accique

25 Acide (3R,4R)-4-{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yf)propyl]-1-{3-(pyridazin-3-yl) thiopropyl]pipéridino-3-acétique Acide (3R,4R)-4-{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yf)propyl]-1-{3-(pyridazin-4-yl) propyl]pipéridino-3-acétique

Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyridazin-4-yl) butyl]pipéridino-3-acétique

Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)pxopyl]-1-[2-(pyridazin-4-yl) thioéthyl]pipéridine-3-acétique
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)pxopyl]-1-[3-(pyridazin-4-yl)

Acide (3K,4K)-4-[3-(K,5)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y)]propy]]-1-[3-(pyridazin-4-y)] thiopropy]]pipéridine-3-acétique 35 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,5)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y])propy]]-1-[3-phényl-prop-2-

97

Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-[3-(2-fluoro-phéry1)prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluoro-phényl)prop-2-ynyl]-pipéridin-3-acétique

Acide (3R,4R)4-[3-(R,S)-fluxoc-3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-fluxoc-phétyl)-prop-2-ynyl]-pipétidine-3-acétique
Acide (3R,4R)4-[3-(R,S)-fluxoc-3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-chloro-phétyl)-prop-2-ynyl]-pipétidine-3-acétique

Acide (3R,4R).443-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-chloro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéndine-3-acétique Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-chloro-phényl)-

2

prop-2-ynyl]-piptridine-3-actique

Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-y/)propy]]-1-[3-(2-méthyl-phényl)-prop-2-ynyl)-pripéridine-3-æcétique Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[3-(3-méthyl-phényl)-

12

prop-2-ynyll-pipéridine-3-acétique
Acide (3R,4R)-4-[3-(4-méthyl)-phényl)-1-[3-(4-méthyl-phényl)-prop-2-ynyll-pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-trifluorométhyl-phényl)-prop-2-ynyl]-pripéridine-3-acétique

20

Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-trifluoromethyl-phetyl)-prop-2-ynyl]-pipéridino-3-acétique
Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-trifluoromethyl-phétyl)-prop-2-ynyl]-pipéridino-3-acétique

25 Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-méthoxy-pháryl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthoxy-

ptbray)-prop-2-yrayl-propertione-3-acteique
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-méthoxy-ptbray)-prop-2-yrayl-propelation-3-acteique
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4-difluoro-

phényl)-prop-2-ynyl}-pipéridine-3-sackique Acide (3R,AR)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-sackique Acide (3R,4R)4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4-dichloro-

phényi)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique

35

WO 01/2527 PCT/FR00/02541

86

Acide (3R,4R)-4 [3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,3-dichloro-phéxyl)-prop-2-ynyl]-pripéridino-3-acétique

Acide (3R,4R)-4+[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4-dichloro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridino-3-acétique

Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trichloro-phétyl)-prop-2-ynyl]-pipétidine-3-æcétique
Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-dichloro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipétidine-3-æcétique

Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(4-chloro-3-fluoro-10 phényl-prop-2-ynyl]-pipéridino-3-actique

Acide (3R,4R).4{[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3-chloro-4-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
Acide (3R,4R).4{[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2-chloro-4-fluoro-phényl)-pipéridine-3-acétique

Acide (3R,R).4(3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-chloro-5-fluoro-pháyl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
Acide (3R,R).4(3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-chloro-2-fluoro-pháxyl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique

phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3-fluoro-4-méthyl-phényl)-pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R)4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy/]-1-[3-(4-chloro-3-

20

trifluorométhyl-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
Acide (3R,4R)-4 (3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquimolim-4-yl)propyl]-1-[3-(2-chloro-4trifluorométhyl-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
A riche (3B AB) 4 (3 - B S, Altero-3-1/6-méthoxyminolim-4-yl)prop-2-phon-8-

25 Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-chloro-5-trifluorométhyl-phényl)-prop-2-ynyl]-pripéridine-3-acétique Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(5-chloro-2-méthoxy-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-bis-trifluoro-

30 métnyl-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-actique Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-diméthyl-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-actique Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4-dichloro-6-méthyl-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique

35 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéxidino-3-acétique

66

Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-fivoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)pxopy1]-1-[3-(5-chloro-thien-2-Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquimolin-4-y1)propy1]-1-[3-(3-chloro-thien-2yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique

- Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[3-(5-méthyl-thicn-2-Acide (3R,4R)4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[3-(3-méthy1-thien-2yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
 - Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-3-yl)-prop-2-Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1-méthyl-pyrrol-2ynyl]-pipéridine-3-acétique ខ្ព
- Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1-méthyl-pymol-3yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
 - Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thiazol-2-yl)-prop-Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[3-(fhiazol-4-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique 25
 - Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thiazol-5-yl)-prop-Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyy]-1-[3-(1-méthyl-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique 2-ynyl}-pipéridine-3-acétique 2
- Acide (3R,4R)-4{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)paropyl]-1-{3-(0xazol-2-yl)-parop-Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy)]-1-[3-(3-méthy1-pyyazolimidazol 4-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique 4-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique 2-ynyl]-pipéridine-3-acétique 52

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthyl-

imidazol-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique

- Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquimolin-4-y1)propy]]-1-[3-(0xazol-4-y1)-prop-Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)paropyl]-1-[3-(oxazol-5-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique 2-ynyl]-pipéridine-3-acétique 30
 - Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-fluaro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
 - Acide (3R,4R)44[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-3-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique 35

PCT/FR00/02541 WO 01/25227

100

Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-4-yl)-prop-2-ynyl}-pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1}-1-[3-(pyrimidin-2-y1)-Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)pxopy]}-1-{3-(pyrimidin-4-y1)prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique

- prop-2-ynyl}-pipéridine-3-acétique
 - Acide (3R,4R).4{3-(R,S)-fitumo-3-(6-méthoxyquimolin-4-yf)propyl}-1-{3-(pyrimidin-5-yf)prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
 - Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-fluono-3-(6-méthoxyquimolin.4-y1)propy)]-1-[3-(pyrazin-2-y1)prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4 [3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy]]-1-{3-(pyridazin-3-y1)prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique 10
 - Acide (3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridazin-4-yl)prop-2-ynyl]-pipéridino-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[3-ptxénylpropen-2-y1] pipéridine-3-acétique 15
 - Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-phénylbutha-3-yl] $A cide (3R,4R) \cdot 3 \cdot \{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl] \cdot 1-[3-phénytmopyl] piperidin-3-yl\}$ pipéridine-3-acétique
 - Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy/]-1-[4-pbénylbuty/]pipenidin-3-yl} Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[3-(2-fluorophény1)propy1] propan-1-oique propen-1-oique 2
- Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquimolin-4-y1)propy1]-1-[3-(3-flucrophény1)propy1] $Acide (3R,4R) \cdot 3 \cdot \{4-[3-(6-m\'ethoxyquinolin-4-yl)propyl] \cdot 1 \cdot [4-(2-flucroph\'enyl)buryl]$ piperidin-3-yl}propan-1-oique 22

piperidin-3-yl}propan-1-oique

- $Acide (3R,4R)+3-\{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(3-fluxxqphényl)butyl]$ piperidin-3-yl}propan-1-oique piperidin-3-yl}propan-1-oique 9
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-fluorophényl)propyl] A cide (3R,4R) + 3 + (4 + (3 + (6 - methox) quino lin + 4 + (1) propyl + 1 + (4 + (1) ux cophényl) butyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique piperidin-3-yl}propan-1-oique
- $Acide \ (3R,4R) 3 \{4 [3 (6 methoxyquinolin 4 y]) propyl] 1 [3 (2,3 difthumaphényl) propyyl]$ piperidin-3-yl}propan-1-oique 32

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2,3-difluorophényl)butyl] piperidin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,6-difluorophényl)propyl] piperidin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]}-1-[4-(2,6-difluorophény)]binyj] Acide (3R,4R)-3- {4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-chlorophényl)propyl] piperidin-3-yl)propan-1-oique piperidin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2-chlorophényl)butyl] piperidin-3-yl}propan-1-oique

9

Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3-chlorophényl)propyl] Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(3-chlorophényl)butyl] piperidin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy]]-1-[3-(4-chlorophény1)propy1] Acide (3R,4R)+3-{4+[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[4-(4-chlorophényl)butyl] oiperidin-3-yl}propan-1-oique piperidin-3-yl}propan-1-oique 15

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-[3-(2,3-dichlorophényl)propyl] piperidin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)xxqyyl}-1-{4-(2,3-dichlorophényl)butyl] piperidin-3-yl}propan-1-oique piperidin-3-yl}propan-1-oique

2

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(2,6-dichlorophényl)propyl]

piperidin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)pxopyl]-1-[4-(2,6-dichlorophény1)bury1] Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-méthylphényl)propyl] piperidin-3-yl}propan-1-oique 35

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)pxopyl]-1-[5-(2-méthylphényl)pentyl] Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2-méthylphényl)butyl] piperidin-3-yl}propan-1-oique piperidin-3-yl}propan-1-oique piperidin-3-yl}propan-1-oique 30

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(3-méthylphéryl)butyl] piperidin-3-yl}propan-1-oique 35

Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy]]-1-[3-(3-méthylphényl)propy]]

piperidin-3-yl}propan-1-oique

WO 01/25227

PCT/FR00/02541

102

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)pxopyl]-1-[3-(4-méthy)pházyyl)propyl] piperidin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy)]-1-[4-(4-méthylphényl)bunyl] piperidin-3-yl}propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-{3-(2-méthoxyphény1)propy1] Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2-méthoxyphényl)bunyl] piperidin-3-yl}propan-1-oique piperidin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-methoxyphætyl)propyl] piperidin-3-yl}propan-1-oique

ទ

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-méthoxyphényl)propyl] Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[4-(3-méthoxyphényl)butyl] piperidin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(4-méthoxyphéryl)buryl] piperidin-3-yl}propan-1-oique 15

Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-trifluxrométhylphényl) propyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique piperidin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2-trifluorométhylphényl) butyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique 20

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-trifluoromethylphényl) Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(3-trifluorométhylphényl) propyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique butyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquimolin-4-y1)propy1]-1-[2-phény1thio-éthy1]piperidin-3-Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(4-trifluorométhylphényl) $Acide \ (3R,4R)-3-\{4-[3-(6-methoxyquinolin-4-y]\}propy]]-1-[4-(4-trifluorcomethylphényl)]-1-[4-(4$ propyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique butyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique 25

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[3-phény1ftio-propy1]piperidin-3-Acide (3R,4R)+3-{4-{3-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-{2-fluorophénylthio}ethyl] piperidin-3-yl}propan-1-oique yl}propan-1-oique yl}propan-1-oique 30

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-fluorophénylthio)propyl] piperidin-3-yl}propan-1-oique 35

PCT/FR00/02541

103

Acide (3R,4R)-3- (4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-fluorophénylthio)éthyl] piperidin-3-yl)propan-1-oique Acide (3R,4R)-2-{4-[3-(6-méthoxyquinolin 4-y1)propy/]-1-{3-(3-fluorophénylthio)propy/] piperidin-3-y1}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)pxopyl]-1-[2-(4-fluorophénylthio)éthyl]
piperidin-3-yl)propan-1-oique
Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-fluorophényfthio)pxopyl]
piperidin-3-yl)propan-1-oique

ĸ

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3-difluoxophénylthio)éthyl] piperidin-3-yl}propan-1-oique
Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3-difluoxophénylthio)propyl] piperidin-3-yl}propan-1-oique

9

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,6-difluorophenylthio)ethyl] piporidin-3-yl}propan-1-oique

15 Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy/]-1-{3-(2,6-difluorophénylthio)propy/] prperidin-3-yl)propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy/]-1-{2-(2-chlorophénylthio)èthy/]

piperidir.3-yl)propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-chlorophénylthio)propyl]

piperidin-3-yl}propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-{3-chlorophénylthio)éthyl} piperidin-3-yl}propan-1-oique

2

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-y)]propy/]-1-[3-(3-chlorophénylthio)propy/]
piperidin-3-yl]propan-1-oique
25 Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-y]]propy/]-1-[2-(4-chlorophénylthio)étty/]
piperidin-3-yl]propan-1-oique

piperidin-3-yl)propan-1-oique
Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(4-chlorophénylthio)propyl}
piperidin-3-yl)propan-1-oique
Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-{2,3-dichlorophénylthio}ehyl}
piperidin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-(4[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[3-(2,3-dichlorophénylthio)propyl] piperidin-3-yl)propan-1-oique
Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,6-dichlorophénylthio)éthyl] piperidin-3-yl}propan-1-oique

30

35 Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1}-1-{3-{2,6-dichlorophénylthio)propy3}} piperidin-3-y1}propan-1-oique

WO 01/25227 PCT/FR00/02541

104

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[2-(2-méthylphénylthio)éthy1] piperidin-3-y1)propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-méthylphénylthio)propyl] piperidin-3-yl)propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-méthylphénylthio)éthyl]
piperidin-3-yl]propan-1-oique
Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthylphénylthio)propyl]
piperidin-3-yl]propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-méthylphénylthio)éthyl]

10 prperidin-3-yl}propan-1-orque Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-méthylphénylthio)propyl] prperidin-3-yl}propan-1-orque Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-trifluorométhylthénylthio) éthyl[priperidin-3-yl]propan-1-orque 15 Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-mcth.cxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-trifluromcthylphcnylthio) propyl]pipcnidin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy/]-1-[2-(3-trifluorométhylbényíthio) éthyl]pipendin-3-yl)propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(3-triflurométhylphétrylthio)
20 propyl]priperidin-3-yl}propan-1-oique
Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(4-trifluorométhylbétrylthio)

étty/lpiperidin-3-yl}propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-triflurométhylphénylthio) propyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique 25 Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-méthoxyphénylthio)éthyl] piperidin-3-yl)propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-méthoxyphénylthio)propyl] piperidin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyy]-1-[2-(3-méthoxyphérylthio)éthyl]

30 piperidin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyy]-1-[3-(3-méthoxyphérylthio)propyy]

piperidin-3-yl}propan-1-oique

pipenaur-2-91/popar-1-ouque Acide (3R,4R)-3-{4-[3-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-{4-méthoxyphénylthio}éthyl] pipendin-3-yl}propar-1-oique

35 Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-méthoxyphényittio)propyl] piperidin-3-yl)propan-1-oique

PCT/FR00/02541

105

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopropyl)éthyl]pipæidin-3-Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[cyclopropylméthyl]piperidin-3-

- Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclobutyl)éthy]]piperidin-3-Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy)]-1-[cycloburylméthyl]piperidin-3yl}propan-1-oique yl}propan-1-oique
- Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[cyclopentylméthyl]piperidin-3yl}propan-1-oique 2
- Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[2-(cyclopenty1)éthy1]piperidin-3yl}propan-1-oique
- Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl]propy/]-1-[cyclohexylméthy]]pipezidin-3yf}propen-1-oique
- Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(cyclobexyl)éthyl]piperidin-3yl}propan-1-oique 15
- Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-{2-(cyclopropylthio)éthyl] piperidin-3-yl}propan-1-oique
- Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(cyclopropylthio)propyl]

8

- Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-y])propyl]-1-{2-(cyclobutylthio)éthyl]piperidin Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(cyclobutylthiopropyl] piperidin-3-yl) propan-1-oique 3-yl}propan-1-oique
- Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(cyclopenylthio)propyl] Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy/]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl] piperidin-3-yl}propan-1-oique piperidin-3-yl}propan-1-oique 25

piperidin-3-yl}propan-1-oique

- Acide (3R,4R)-3- {4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclobexylftiio)éthyl]piperidin-Acide (3R,4R)-3- {4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(cyclohexylthio)propyl] piperidin-3-yl}propan-1-oique 3-yl)propan-1-oique 3
- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-méthylthiopropyl]piperidin-3-Acide (3R,4R)-3- {4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-méthylthioéthyl]piperidin-3yl)propan-1-oique 33

PCT/FR00/02541 WO 01/25227

106

Acide (3R,4R)+3-{4-[3-(6-méthoxyquimolin-4-y1)propy1}-1-[2-éthy1thioéthy1]piperidin-3-

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)pxopy/]-1-[3-éthylthiopropy/]piperidin-3-

Acide (3R,4R)-3- (4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(n-propylthio)éthyl]piperidin-3yl}propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy]}-1-{3-(n-propy)thio)propy]]piperidin-Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy!]-1-[2-(n-butylthio)éthyl]piperidin-3-3-yl}propan-1-oique

yl}propan-1-oique

2

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolim-4-y1)propy1]-1-[3-(n-butylthio)propy1]piperidin-3-Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[3-(thien-2-y1)propy1]piperidin-3yl}propan-1-oique yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-yl)thioéthyl]piperidin-Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(thien-2-yl)butyl]piperidin-3-3-yl}propan-1-oique yl}propan-1-oique 15

Acide (3R,4R)-3- {4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thicn-2-yl)thiopropyl]

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(5-chloro-thien-2-yl)propyl] Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(5-chlaro-thien-2-yl)butyl] piperidin-3-yl}propan-1-oique piperidin-3-yl}propan-1-oique piperidin-3-yl}propan-1-oique 20

Acide (3R,4R)-3- {4[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(5-chloro-thien-2-yl)thiopropyl] Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[2-(5-chloro-thisn-2-yl)thioéthyl] piperidin-3-yl}propan-1-oique piperidin-3-yl}propan-1-oique 25

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(3-chloro-thien-2-yl)butyl] piperidin-3-yl}propan-1-oique piperidin-3-yl}propan-1-oique 39

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-chloro-thien-2-yl)propyl]

Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(3-chloro-thien-2-yl)thiopropyl] Acide (3R,4R)+3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-chloro-thien-2-yl)thioéthyl] piperidin-3-yl}propan-1-oique 35

piperidin-3-yl}propan-1-oique

PCT/FR00/02541

101

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy]]-1-[3-(5-méthyl-tnien-2-y1)propyl] piperidin-3-y1}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{4-(5-méthyl-thien-2-yl)butyl} piperidin-3-yl}propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(5-méthyl -thien-2-yl)thioéthyl]
piperidin-3-yl)propan-1-oique
Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(5-méthyl -thien-2-yl)thiopropyl]piperidin-3-yl)propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthyl -thien-2-yl)propyl]
piperidin-3-yl}propan-1-oique
Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(3-méthyl -thien-2-yl)butyl]

10

piperidin-3-yl}propan-1-vique Acide (3R,4R)-3-(4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3-méthyl-thien-2-yl)thioéthyl] piperidin-3-yl}propan-1-vique

15 Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(3-méthyl -thien-2-yl)thio-propyl]piperidin-3-yl}propsn-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(thien-3-yl)propyl]piperidin-3-yl)propyl]piperidin-3-yl)propyl

Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[4-(thien-3-yl)buty]]piperidin-3-yl]propan-1-aique

20

Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-y/)propy/}-1-{2-(thien-3-y/)thioéthy]piperidin-3-y/}propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-y/)propy/}-1-{3-(thien-3-y/)thiopropy/}

piperidin-3-yl}propan-1-oique

25 Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(fur-2-yl)propyl]piperidin-3-yl)propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{4-(fur-2-yl)butyl]piperidin-3-yl]propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(fur-2-yl)thioéthyl]piperidin-3-Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(fur-2-yl)thioéthyl]piperidin-3-

30 yl}propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-métboxyquinolin-4-yl)propy/]-1-[3-(fur-2-yl)thiopropy/]piperidin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-y/)propyl]-1-[3-(fur-3-y/)propyl]piperidin-3yl}propan-1-cique 35 Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-y/)propyl]-1-{4-(fur-3-y/)buryl]piperidin-3-

yl)propen-1-oique

WO 01/25227 PCT/FR00/02541

108

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[2-(flu-3-y1)thioéthy1]piperidin-3y1)propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin 4-y)]propyl]-1-[3-(fur-3-yl)thiopropyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(1-méthyl-pymol-2-yl)propyl} piperidin-3-yl}propan-1-oique
Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{4-(1-méthyl-pymol-2-yl)bunyl} piperidin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(1-méthyl-pymol-2-yl)thioethyl]priperidin-3-yl}propan-1-cique

10 éthyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(1-méthyl-pyrrol-2-yl)thio-propyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(1-méthyl-pyrrol-2-yl)propyl}

15 Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(1-méthyl-pyrrol-3-yl)butyl] piperidin-3-yl}propan-1-oique

piperidin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)pxopyl]-1-{2-(1-méthyl-pyrrol-3-yl)thioethyl]pipcridin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(1-méthyl-pyrrol-3-yl)thio-propyl]piperidin-3-yl}propan-1-cique

20 propyl]piperidin-3-yl]propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(6-mêthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(thiazol-2-yl)propyl]piperidin-3-yl]propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(6-mêthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{4-(thiazol-2-yl)butyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique

25 Acide (3R,4R)-3-{4-{13-(6-méthoxyquinolin-4-y1)pxopyy]-1-{2-(thiazol-2-y1)thioédtyy]} piperidin-3-y1}propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-{13-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propyy]-1-{3-(thiazol-2-y1)thiopxopyy]} piperidin-3-y1}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1-méthyl-imidazol-2-yl)

nopyl]piperidin-3-yl]propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(1-méthyl-imidazol-2-yl)buxyl]

piperidin-3-yl]propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1-méthyl-imidazol-2-yl)thioethyl]piperidin-3-yl)propan-1-oique

35 Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(1-méthyl-imidazol-2-yl)thio-propyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique

PCT/FR00/02541

109

Acide (3R,4R)-3- (4-[3-(6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthyl-imidazol-4-yl) propyl]pripendin-3-yl)propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-y/)propy/]-1-[4-(3-méthyl-imidazol-4-y/) buxylpiperidin-3-y/)propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-méthyl-imidazol-4-yl) thioéthyl]piperidin-3-yl) propan-1-oique
Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthyl-imidazol-4-yl) thiopropyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthyl-pyrazol-4-yl) propyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique

 $\label{eq:continuous} A cide (3R,4R) - 3 - \{4-[3-(6-methox)quinolin-4-yl]propyl] - 1 - [4-(3-methyl-pyrazol-4-yl]puppin-3-yl]propyn-1-oique$

 $\label{eq:continuous} A cide (3R,R)-3-\{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-méthyl-pyrazol-4-yl)thioéthyl]piperidin-3-yl)propan-1-oique$

15 Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(3-méthyl-pyrazol-4-yl) thiopropyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(oxazol-2-yl)propyl]piperidin-3-yl)propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{4-(oxazol-2-yl)buyl]piperidin-3-20 yl}propan-1-cique

Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(∞azol-2-yl)thioéthyl] piperidin-3-yl}propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-{2-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(∞azol-2-yl)thiopropyl] piperidin-3-yl}propan-1-oique

25 Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(pyridin-2-yl)propyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{4-(pyridin-2-yl)butyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]
so piperidin-3-yl}propan-1-oique
Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(pyridin-2-yl)thiopropyl]
piperidin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin 4-yf)propyl]-1-[3-(pyridin-3-yl)propyl]piperidin-3-yl)propyl-1-cique
3-yl)propan-1-cique
3-yl)propan-1-cique
3-yl)propyl]-1-[4-(pyridin-3-yl)butyl]piperidin-3-

yl}propan-1-oique

WO 01/25227 PCT/FR00/02541

110

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(pyridin-3-yl)thioéthyl] piperidin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-3-yl)thiopropyl] piperidin-3-yl)propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(pyridin-4-yl)propyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique
Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{4-(pyridin-4-yl)butyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)pxopyl]-1-[5-(pyridin-4-yl)pentyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique

2

Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-4-yl)thioéthyl] piperidin-3-yl)propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-4-yl)thiopropyl]

piperidin-3-yl)propan-1-oique

15 Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(pyrimidin-2-yl)propyl]

piperidin-3-yl)propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1}-1-{4-(pyrimidin-2-y1)bury1} piperidin-3-y1}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2-(pyrimidin-2-yl)thioéthyl]

20 piperidin-3-yl)propan-1-cique Acide (3R,4R)-3-(4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(pyrimidin-2-yl)thiopropyl} piperidin-3-yl)propan-1-cique Acide (3R,4R)-3-(4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(pyrimidin-4-yl)propyl} piperidin-3-yl)propan-1-cique 25 Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin 4-yf)propyl]-1-[4-(pyrimidin 4-yf)butyl] piperidin-3-yf]propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin 4-yf)propyl]-1-[2-(pyrimidin 4-yf)thioéthyl] piperidin-3-yf]propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin 4-yf)propyl]-1-[3-(pyrimidin 4-yf)thiopropyyl]

30 piperidin-3-yl) propan-1-orque Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(pyrimidin-5-yl)propyl} piperidin-3-yl) propan-1-orque Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{4-(pyrimidin-5-yl)buryl} piperidin-3-yl) propan-1-orque 35 Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(pyrimidin-5-yl)thioéthyl] piperidin-3-yl}propen-1-oique

PCT/FR00/02541

111

Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-5-yl)thiopropyl]
piperidin-3-yl)propan-1-oique
Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrazin-2-yl)propyl]piperidin

3-yl}propan-1-oique
Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{4-(pyrazin-2-yl)buryl]piperidin-3yl}propan-1-oique
Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(pyrazin -2-yl)thioéthyl]

piperidin-3-yl)propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrazin-2-yl)thiopropyl] ... Acide (3R,4R)-3-(4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(pyridazin-3-yl)propyl] piporidin-3-yl}propan-1-cique

ព

Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{4-(pyridzzin-3-yl)buxyl)piperidin-3-yl}propan-1-oique

15 Acide (3R,4R)-2-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyyl]-1-[2-{pyridazin-3-yl)thioéthyl] piperidin-3-yl)propan-1-oique Acide (3R,4R)-2-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyyl]-1-[3-{pyridazin-3-yl)thiopropyl] piperidin-3-yl}propan-1-cique Arcia (3R AB)-2-14 L'A-Asméhorominolin-4-vlmmw/1.1-13-/mnidezin-4-vlmmwy)

Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridazin-4-yl)propyl] piperidin-3-yl)propan-1-cique

20

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-y/]propy/]-1-[4-(pyridazin-4-y/]buty/]piperidin-3-y/]propan-1-oique
Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-y/]propy/]-1-[2-(pyridazin-4-y/)thioéthy/]
piperidin-3-y/]propan-1-oique

25 Acide (3R,4R)-2-{4-[3-(6-méthoxyquinolin 4-y1)propyl]-1-[3-(pyridazin-4-y1)thiopropyl] piperidin-3-y1}propan-1-oique Acide (3R,4R)-2-{4-[3-(6-méthoxyquinolin 4-y1)propyl]-1-[3-pbétnyl-prop-2-ynyl]-piperidin-3-y1]propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin 4-y1)propyl]-1-[3-(2-fluoro-pbétnyl)-prop-2-ynyl]-Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin 4-y1)propyl]-1-[3-(2-fluoro-pbétnyl)-prop-2-ynyl]-

30 piperidin-3-yl}propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-filuoro-phényl)-prop-2-ynyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-filuoro-phényl)-prop-2-ynyl]-

35 Acide (3R,4R)-3-(4-{3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2-chlaro-phétyl)-prop-2ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-oique

piperidin-3-yl}propan-1-oique

WO 01/25227 PCT/FR00/02541

112

Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy]]-1-{3-(3-chlavo-phény)}-prop-2-ynyl}-piperidin-3-y1}propan-1-oique
Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy]]-1-{3-(4-chlavo-phény)}-prop-2-

ymyl-piperidin-3-yl-propan-1-oique
Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl-1-[3-(2-méthyl-phényl)-prop-2-

Acide (3K,4K,5-{4-[3-(6-methoxyquimolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2-methyl-pdzryl)-prop-2ynyl}-priperidin-3-yl}propær-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(6-methoxyquimolin-4-yl)propyl}-1-{3-(3-methyl-pdznyl)-prop-2ynyl}-piperidin-3-yl}propær-1-oique

Acide (3R,4R)-3-(44/3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(4-méthyl-phényl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-oique

9

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)pxopyl]-1-[3-(2-trifluorométhyl-phényl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl]pxopan-1-oique
Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)pxopyl]-1-[3-(3-trifluorométhyl-phényl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl]pxopan-1-oique

15 Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-trifluorométhyl-phétyl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1}-1-{3-(2-méthoxy-phény1)-prop-2yny1}-piperidin-3-y1}propan-1-cique Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1}-1-{3-méthoxy-phény1}-prop-2-

20 yryll-proceidin-3-yl)propen-loique

Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-{4-méthoxy-phényl}-prop-2-ynyl}-piperidin-3-yl}propan-1-oique
Acide (3R,4R)-3-{4-{13-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-{3-4-difluoro-phényl}-prop-2-ynyl}-piperidin-3-yl}propan-1-oique

25 Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,4-diffuoro-phényl)-prop-2-ynyl}-propen-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3,4-dichloro-phényl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propen-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,3-dichloro-phényl)-prop-2-Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,3-dichloro-phényl)-prop-230 ynyll-piperidin-3-yl)propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4-dichloro-phényl)-prop-2ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trichloro-phényl)-prop-2ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-oique

35 Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-{3,5-dichloro-phényl}-prop-2-ynyl}-piperidin-3-yl)propsn-1-oique

PCT/FR00/02541

113

Acide (3R,4R)-3-{4-{13-{6-méthoxyquinolin-4-yl}propyl}-1-{3-{4-chloro-3-fluoro-phényl}prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl}propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-{13-{6-méthoxyquinolin-4-yl}propyl}-1-{3-{3-chloro-4-fluoro-phényl}prop-2-ynyl}-piperidin-3-yl}propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-chloro-4-fluoro-phényl)prop-2-ynyl]-pipenidin-3-yl]propan-1-oique
Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyy]-1-[3-(3-chloro-5-fluoro-phényl)prop-2-ynyl]-pipenidin-3-yl]propan-1-oique

s

- Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(4-chlaro-2-fhuro-phényl)-10 prop-2-ynyl}-pipendin-3-yl}propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3-fhuro-4-méthyl-phényl)prop-2-ynyl]-pipendin-3-yl}propan-1-oique
- Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-y/]propy]-1-[3-(4-chloro-3-trifluorométhy)-phtyyl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-oique

 15 Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]-1-[3-(2-chloro-4-trifluorométhyl-ph/ety)]-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-oique

 Acide (3R, 2R, 2, 4-(13-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-chloro-5-trifluorométhyl-acide (3R, 2R, 2, 4-(13-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-chloro-5-trifluorométhyl-
- prasy/prop-c-ynyl-parama->-yrpopan-1-ouque
 Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(2-chloro-5-trifhorométhyl-pday)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl}propan-1-oique
 Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(5-chloro-2-méthoxy-phényl)20 prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl}propan-1-oique
- Acice (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-bis-trifluorométhyl-phényl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl]propan-1-oique
 Acice (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-timéthyl-phényl)-prop-2-ynyl)-piperidin-3-yl)propan-1-oique
 - 25 Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-{2,4-dichloro-6-méthyl-pthctyl}-prop-2-ynyl}-prpcridin-3-yl}propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl}-piperidin-3-yl}propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(5-chloro-thien-2-yl)-prop-2-
- 30 ynyll-piperidin-3-yl)propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-chloro-thien-2-yl)-prop-2ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(5-méthyl-thien-2-yl)-prop-2-
- 35 Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthyl-thien-2-yl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-cique

ynyl]-piperidin-3-yl}propan-1-oique

WO 01/25227 PCT/FR00/02541

114

Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-3-yl)-prop-2-ynyl}piperidin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1-méthyl-pymol-2-yl)-prop-2-yn]-piperidin-3-yl]propan-1-oique

- Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(1-méthyl-pyrrol-3-yl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl}propan-1-oique prof.]-piperidin-3-yl}propan-1-oique piperidin-3-yl}propan-1-oique
- Acide (3R,4R)-3- (4-l(3-(6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(thiazol 4-yl)-prop-2-ynyl]10 piperidin-3-yl)propan-1-oique
 Acide (3R,4R)-3- (4-[3-(6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(thiazol-5-yl)-prop-2-ynyl]piperidin-3-yl)propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3- (4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(1-méthyl-imidazol-2-yl)-prop

2-ynyl]-piperidin-3-yl}propan-1-oique

- - Acide (315,415,1-2-1(4-1,3-1) medioxy quinoim-4-y/) propyl. p-1-3-1,3-mediy-py maoi-4-y/) prop-2-ymyl. priparidin-3-y/) propan-1-oique Acide (318,418)-3-(4-[3-(6-méthoxy quinoim-4-y/) propyl. p-1-[3-(0xazol-2-y/) prop-2-ymyl]-
- 20 piperidin-3-yl}propan-1-oique Acide (3R,4R)-2-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(0xazol-4-yl)-prop-2-ynyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(0xazol-5-yl)-prop-2-ynyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique
- 25 Acide (3R,4R)-3- {4-{13-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy/]-1-{3-(pyridin-2-yl)-prop-2-yny/]piperidin-3-yl}propan-1-oique Acide (3R,4R)-3- {4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy/]-1-{3-(pyridin-3-yl)-prop-2-yny/]piperidin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-(4[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-4-yl)-prop-2-ynyl]-

- 30 piperidin-3-yl}propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-2-yl)-prop-2-ynyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-4-yl)-prop-2-ynyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique
- 35 Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(pyrimidin-5-yl)-prop-2-ynyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique

PCT/FR00/02541

115

Acide (3R,4R)-3- (4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pynidazin-3-yl)-prop-2-ynyl]-Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]}-1-{3-(pyrazin-2-yl)-prop-2-ynyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-methoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridazin-4-yl)-prop-2-ynyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique 'n

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[3-phénytpropy1] piperidin-3-yl}propan-1-oique piperidin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(R,S)-hydroxy-3-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propy/]-1-[4-phénylbuty.]

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy/]-1-[3-(2-fluorophényl)propyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique piperidin-3-yl}propan-1-oique 2

Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[4-(2-fluorophényl)butyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)+3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-shuorophényl)propyl]pipenidin-3-yl}propan-1-oique

12

Acide (3R,4R)-3- {4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y])propyl]-1-[4-(3-fluorophányl)butyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique Acide (3R,4R)-3- {4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-fluarophényl)propyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)+3-{4-[3-(R,S)-bydroxy+3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3-difluoro-Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(4-fluorophényl)propyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique phényl)butyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique 8

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2,3-diffuoro-Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1}-1-[3-(2,6-diffuorophényl)propyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique phényl)butyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique 35

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy]]-1-[4-(2,6-difluoro-Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1}-1-[3-(2-chloro-Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[4-(2-chlorophenyl)propyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique phényl)butyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique 3

Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-chlorophényi)propyi]piperidin-3-yi}propan-1-oique 32

phényl)butyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique

PCT/FR00/02541 WO 01/25227

116

Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(R,S)-hydroxy-3-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{4-(3-chloro-Acide (3R,4R)+3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[3-(4-chlorophényl)propyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique phényl)butyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1}-1-{3-(2,3-dichloro-Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy/]-1-{4-(4-chlorophényl)propyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique phényl)butyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3- (4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2,3-dichloro-Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[3-(2,6-dichlorophényl)butyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique 9

Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[4-(2,6-dichloro phényl)propyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique phényl)buryl]piperidin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3- {4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[4-(2-méthyl-Acide (3R,4R)+3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(2-méthylphényl)propyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique phényl)buyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique 15

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquimolin-4-y1)propy1]-1-[3-(3-méthyl-Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydraxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[5-(2-méthylphényl)pentyl]piperidin-3-yl)propan-1-cique phényl)propyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique 20

Acide (3R,4R)-3- {4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-{4-(3-méthyl-

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-méthyl-Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[4-(4phényl)propyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique phényl)butyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique 25

méthylphényl)butyl]pipcridin-3-yl}propan-1-oiqu

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy]]-1-{4-(2-méthoxy-Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(R,S}-hydroxy-3-{6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1}-1-{3-(2-méthoxy-Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthoxyphényl)propyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique phényl)butyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique 30

Acide (3R,4R)-3- (4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[4-(3-méthoxyphényl)propyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique 35

phényl)butyl]pipcaidin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-méthoxy-Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)pxopy1]-1-[4-(4-méthoxyphényl)propyl]pipendin-3-yl)propan-1-oique phényl)butyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)paropyl]-1-[3-(2-trifluoro-Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy!]-1-[4-(2-trifluarométhytphényl)propyl]piperidin-3-yl}propan-1-oigue méthytphényl)butyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique

'n

- Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(R,S)-hydroxy-3-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyy]-1-{3-(3-trifluoro-Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquimolin-4-y1)pnopy1]-1-[4-(3-trifluoro-Acide (3R,4R)-3-(4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-{3-(4-trifluorométhylphényl)propyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique méthylphényl)butyl]pipczidin-3-yl}propan-1-oique 10
- Acide (3R,4R)-3- {4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquimolin-4-y1)propy1]-1-[4-(4-trifluoro-Acide (3R,4R)-3- {4-{3-(R,S)-hydroxy-3-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-phérylthiométhylphényl)butyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique éthyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique 55

méthytphényl)propyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique

- Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(R,S)-bydroxy-3-{6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl}-1-{3-phénythio-Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyy]-1-[2-(2-fluoro-Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy]]-1-[3-(2-fluorophényithio)propyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique phárylthio)éthyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique propyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique 2
 - Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy/]-1-[3-(3-fluoro-Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-fluoro-Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyJ]-1-[2-(4-fluorophenylthio)propyl]pipendin-3-yl}propan-1-oique phénylthio)éthyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique 25
- Acide (3R,4R)+3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[2-(2,3-difluoro-Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-fluorophénythio)propy{[piperidin-3-yl] propan-1-oique phénythio)éthy]pipcnidin-3-yl}propan-1-oique phenylthio)ethyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique 9
- Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy]}-1-[3-(2,3-diffuorophényithio)propyi]piperidin-3-yt)propan-1-oique 35

PCT/FR00/02541 WO 01/25227

118

Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(R,S)-bydroxy-3-{6-méthoxyquimolin-4-y1)propy1}-1-{2-{2,6-difluoro-Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquimolin-4-y1)propy1}-1-{3-(2,6-difluorophánylthio)éthyl]piperidin-3-yl}propan-1-oigue

- Acide (3R,4R)+3-{4-{3-(R,S)-trydroxry-3-{6-méthoxyquinolin-4-yl)pxopy1}-1-{3-(2-chloro-Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)pxopy1}-1-[2-(2-chlorophénylthio)propyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique phénylthio)propyl]piperidin-3-yl]propan-1-oique phénylthio)éthyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique
- Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-chloro-Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-bydraxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy/]-1-[3-(3-cbloro-Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propy/]-1-{2-(4-chlorophénylthio)propyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique phénylthio)éthyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique ទ
- Acide (3R,4R)-3- {4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy/]-1-{2-(2,3-dichloro-Acide (3R,4R)+3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propyy]-1-{3-(2,3-dichlaro Acide (3R,4R)+3-{4-[3-(R,S)-hydraxy-3-(6-méthaxyquinolin-4-yl)propyy]-1-{3-(4-chlarophénylthio)propyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique phénylthio)éthyl]pipendin-3-yl}propan-1-oique 15

phénylthio)éthyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique

- Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy]}-1-[2-(2,6-dichloro-Acide (3R,4R)+3-{4-[3-(R,S)-hydraxy-3-(6-methaxyquinolin-4-yl)propyy]-1-[3-(2,6-dichlarophénylthio)propyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique phénylthio)éthyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique phényithio)propyl]piperidin-3-yl}propan-1-oiqu 20
- Acide (3R,4R)-3- {4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyy}-1-[3-(2-méthy}-Acide (3R,4R)-3- {4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propy]}-1-{2-(2-methyl-Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy]}-1-[2-(3-méthylphénylthio)propyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique phénylthio)éthyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique 25
- Acide (3R,4R)-3- {4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy1}-1-{3-(3-méthyl-Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-[2-(4-méthylphénylthio)propyl]piperidin-3-yl} propan-1-oique phénylthio)éthyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique phénylthio)éthyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique 30
- Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-méthy)phénylthio)propyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique 35

PCT/FR00/02541

119

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy/]-1-[2-(2-trifluorométhylbénylthio)éthyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-trydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-[3-(2-triflurométhylphénylthio)propyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquimolin-4-y1)propy1}-1-[2-(3-triftuono-Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(R,S)-hydroxy-3-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-{3-triflurométhytphénylthio)propyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique méthylhénylthio)éthyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquimolin-4-y1)propy1]-1-[2-(4-trifluoro-Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propy1]-1-[3-(4-triflurométhylphénylthio)propyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique méthylbénylthio)éthyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique

2

Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-hydraxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[3-(2-méthoxyphénylthio)propyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique phénylthio)éthyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique 15

Acide (3R,4R)+3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[2-(2-methoxy-

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydraxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[2-(3-méthoxyphénylthio)éthyl]piperidin-3-yl]propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy/]-1-[3-(3-méthoxy-

20

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[2-(4-méthoxy-Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-bydroxy-3-(6-methoxyquimolin-4-y1)propy1]-1-[3-(4-methoxyphénylthio)propyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique phénylthio)propyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique phényithio)éthyl]piperidin-3-yl]propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopropyl) Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[cyclopropyl-Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)pxqpyl]-1-[cyclobutylméthyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique ethyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique 25

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydraxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)pxopyl]-1-[2-(cyclobutyl) méthyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique ethyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique 3

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentyl) Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propys]-1-[cyclopentylmethyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique

Ahyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique

35

PCT/FR00/02541 WO 01/25227

120

Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(R,S)-trydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1}-1-{cyclohexylméthyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)+3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyy]-1-[2-(cyclothexyl) éthyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquimolin-4-y1)propy1}-1-[3-(cyclopropy1-Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-{6-methoxyquinolin-4-yl)pxopyl}-1-[2-(cyclopropylthio)ethyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1}-1-[2-(cyclobury1thio)propyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique thio)éthyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique

ព

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-{6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1}-1-{2-{cyclopenty1-Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(cyclobutylthiopropyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(cyclopentylthio)éthyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique

15

Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(R,S)-hydraxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)pxopyl]-1-{2-(cyclohexylthio)propyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique thio)éthyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(cyclothexylthio)propyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique 20

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-méthylthio-Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1}-1-{3-méthylthiopropyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique ethyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)pxopyl}-1-[2-éthylthio-Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-médtoxyquinolin-4-yl)pxcpyy]-1-[3-4thythiopropyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique éthyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique 25

Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl}-1-{2-(n-propylthio) Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-{6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1}-1-[3-(n-propy1thio) propyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique ethyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique 30

Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(R,S)-hydroxy-3-{6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1}-1-{2-{n-butytthio}} éthyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)pnopy1}-1-{3-(n-butytthio) propy/]piperidin-3-yl}propan-1-oique 35

PCT/FR00/02541

121

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1]propy1]-1-[3-(thien-2-y1)
propy1[piperidin-3-y1]propan-1-oique
Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-{6-méthoxyquinolin-4-y1]propy1]-1-[4-(thien-2-y1)
buy1[piperidin-3-y1]propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyy]-1-[2-(thien-2-yl) thioethyl]piperidin-3-yl]propan-1-oique
Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyy]-1-[3-(thien-2-yl) thiopropyl]piperidin-3-yl]propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy/]-1-[3-(5-chloro-trier-2-yl)propy/]piperidin-3-y/}propan-1-oique
Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy/]-1-[4-(5-chloro-trier-2-yl)puy/]piperidin-3-yl}propan-1-oique

2

macre-17)0m3/11/24cmm-2-7/14/copm-1-2040cm Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy)]-1-[2-(5-chloro-thier-2-yl)thioéthyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique

thien-2-yl)propyl]piperidin-3-yl]propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(R,S)-bydroxy-3-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{4-{3-chloro-thien-2-yl)buy]piperidin-3-yl}propan-1-oique

20 thien-2-yl)butyl]piperklin-3-yl}propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-(4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3-chloro-thien-2-yl)thioéthyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-{13-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-chloro-Acide (3R,4R)-3-{4-{13-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-chloro-thien-2-yl}propyl]-1-{3-(3-chloro-thien-2-yl)propyl]-1-{3-(thier-2-yl)thiopropyl]piperidin-3-yl)propan-1-vique
Acide (3R,4R)-3-{4-{(3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-{5-méthyl-thier-2-yl)propyl]piperidin-3-yl}propan-1-vique
Acide (3R,4R)-3-{4-{(3-(R,S)-hydroxy-3-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{4-{5-méthyl-2-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{4-{5-méthyl-2-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{4-{5-méthyl-2-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{4-{5-méthyl-2-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{4-{5-méthyl-2-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{4-{5-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{4-{5-méthyl-2-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{4-{5-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{4-{5-méthyl-2-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{4-{5-méthyl-2-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{4-{5-méthyl-2-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{4-{5-méthyl-2-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{4-{5-méthyl-2-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{4-{5-méthyl-2-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyllan-4-yl)propyllan-4-yl)propyllan-4-yl)propyllan-4-ylpropyll

unen.2-y/propy/uppentun-5-y/propen-1-taque
Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y/)propy/]-1-[4-(5-méthyl-thicn-2-y/)buty/]priperidin-3-y/)propen-1-cique
Acide (3R,4R)-3-(4-(3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y/)propy/]-1-[2-(5-méthyl-

30 thien-2-yl)thioéthyl)piperidin-3-yl)propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-(4-(3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(5-méthyl-thien-2-yl)thiopropyl]piperidin-3-yl)propan-1-oique Acide (3R,4R)-2-(4-[3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthyl-thien-2-yl)propyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique

35 Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[4-(3-méthyl-thire-2-yl)butyllipreridin-3-yl}propan-1-oique

WO 01/25227

PCT/FR00/02541

122

Acide (3R,AR)-3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-{3-(3-méthy1thien-2-y1)thiopropy1]piperidin-3-y1)propan-1-oique

5 Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thicn-3-yl)propyl]piperidin-3-yl]propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(thicn-3-yl)buyl]piperidin-3-yl]propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-3-yl)thioethyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4{3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(thien-3-yl)thiopropyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4{3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(fur-2-

yl)thiochtyl]piperidin-3-yl]propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(fur-220 yl)thiopropyl|pipendin-3-yl)propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(fur-3yl)propyl|pipendin-3-yl]propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(fur-3yl)butyl|pipendin-3-yl]propan-1-oique

25 Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-{6-méthoxyquinolin-4-y/]propy/]-1-{2-{fur-3-y/hioéthy/]piperidin-3-y/}propan-1-oique
Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-{6-méthoxyquinolin-4-y/]propy/]-1-{3-{fur-3-y/}hiopropy/]piperidin-3-y/}propan-1-oique
Acide (3R,4R)-3-{4-{13-(R,S)-hydroxy-3-{6-méthoxyquinolin-4-y/}propy/]-1-{3-{1-méthy/-Acide (3R,4R)-3-{6-méthoxyquinolin-4-y/}propy/]-1-{3-{1-méthy/-Acide (3R,4R)-3-{6-méthy/-Acide (3R,4R)-3-{6-méthoxyquinolin-4-y/}propy/]-1-{3-{1-méthy/-Acide (3R,4R)-3-{6-méthoxyquinolin-4-y/}propy/]-1-{1-méthy/-Acide (3R,4R)-3-{6-méthy/-Acide (3R,4R)-3-{6-méthy

30 pymol-2-yl)propyllpiperidin-3-yl)propan-1-oique Acide (3R,4R)-2-(4-[3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[4-(1-méthyl-pymol-2-yl)butyl|piperidin-3-yl)propan-1-oique Acide (3R,4R)-2-(4-[3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(1-méthyl-pymol-2-yl)thioéthyl|piperidin-3-yl]propan-1-oique

35 Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-taydroxy-3-{6-méthoxyquinoim-4-yl}propyl]-1-[3-(1-méthyl-pynd-2-yl)thiopropyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique

PCT/FR00/02541

123

Acide (3R,4R)-3- {4-{3-(R,S)-hydroxy-3-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-{1-méthyl-pymol-2-yl)propyl}piperidin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4{3-(R,S}-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-{4(1-méthyl-pynol-3-yl)buyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1-méthyl-pymol-3-yl)tnioéthyl]pipenidin-3-yl}propan-1-oique
Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1-méthyl-pymol-3-yl)tniopropyl]pipenidin-3-yl]propan-1-oique

ß

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-bydroxy-3-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-{thiazol-2-yl)propyl]-1-propan-1-oique

2

Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(R,S)-trydroxy-3-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{4-{thiazol-2-yl}brigan-3-yl}propan-1-cique

Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquimolin 4-yl)propyl]-1-{2-(thiazol-2-yl)thioéthyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique

15 Acide (3R,4R)-3-(4-(3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(thiazol-2-yl)triopropyl]piperidir-3-yl)propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-{3-(1-méthy1-inidazol-2-y1)propy1]piperidin-3-y1}propen-1-oique

Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)pxopyl]-1-[4-(1-méthyl-inidazol-2-yl)butyl]piperidin-3-yl)propan-1-oique

2

Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1-méthyl-imidazol-2-yl)thioéthyl]piperidin-3-yl]propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1-méthylinnidazol-2-yl/thiopropyl/piperidin-3-yl/propan-1-oique
25 Acide (3R,4R)-3-(4-{3-(R,5)-tychroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(3-méthyl-innidazol-4-yl)propyl/piperidin-3-yl)propan-1-oique
Acide (3R,4R)-3-(4-{13-(R,5)-tychroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{4-(3-méthyl-acide (3R,4R)-3-(4-13-(

Acide (3R,4R)-3- (4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyyl-1-[4-(3-méthyl-imidazol-4-yl)butyllpiperidin-3-yl)propan-1-oique
Acide (3R,4R)-3- (4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyyl-1-[2-(3-méthyl-30-imidazol-4-yl)prioethyl]piperidin-3-yl)propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthox)quinolin-4-yl)propyy]-1-[3-(3-méthyl-imidazol-4-yl)thiopropyl]priperidin-3-yl)propan-1-oique
Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthox)quinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthyl-pyrazol-4-yl)propy/]priperidin-3-yl)propan-1-oique

35 Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{4-(3-méthyl-pyrazol-4-yl)butyl]priperidin-3-yl}propan-1-oique

WO 01/25227 PCT/FR00/02541

124

Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(R,S)-hydroxy-3-{6-méthoxyquimolin-4-y1)propy1]-1-{2-{3-méthy}pynazol-4-y1)thioéthy1]piperidin-3-y1}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthy)pyrazol-4-yl)thiopropyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique 5 Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy/]-1-[3-(oxazol-2-y1)propy/]piperidin-3-yl]propan-1 oique Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy/]-1-[4-(oxazol-2-acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy/]-1-[4-(oxazol-2-acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy/]-1-[4-(oxazol-2-acide (3R,4R)-4-(4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(4-[3-(R,S)-4-[3-(R,S)-1-(4-[3-(R,S)-4-[3-(R

yl)butyl]piperidir-3-yl}propan-1-cique Acide (3R,4R)-3-{4-{3-R,4-3-K-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-{0x;azol-2styki-dek-11-inol-3in-3-st}-cique

yllthioéthyllpiperidin-3-yl}propan-1-oique
Acide (3R,4R)-3-(4-j3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(ozazol-2-

2

y)thiopropylpiperidin-3-yl}propan-1-oique Acide (3R,AR)-3-(4-f3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthxxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-2yl)propyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique

15 Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-bydroxy-3-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{4-(pyridin-2-yl)butyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-bydroxy-3-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(pyridin-2-acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-bydroxy-3-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(pyridin-2-acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-bydroxy-3-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{1-2-(pyridin-2-acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-bydroxy-3-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{1-[2-(pyridin-2-acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-bydroxy-3-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{1-[2-(pyridin-2-acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-bydroxy-3-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{1-[2-(pyridin-2-acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-bydroxy-3-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{1-[2-(pyridin-2-acide (3R,4R)-3-(Pyridin-2-acide (3R,4R)-3-(Pyridin-2-aci ylyttioéttylfriparidin-3-yl}propan-1-oique Acide (3R,AR)-3-{4-{3-(R,S)-taydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(pyridin-2-

20 yl)thiopropyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-trydroxy-3-{6-méthoxyquinolin-4-yl)pxopyl]-1-[3-{pyridin-3-yl}propyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-trydroxy-3-{6-méthoxyquinolin-4-yl)pxopyl]-1-[4-{pyridin-3-yl}propan-1-oique

25 Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolim-4-yl)pxopyl]-1-[2-(pyridin-3-yl)thioéthyl)piperidin-3-yl)propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolim-4-yl)pxopyl]-1-[3-(pyridin-3-yl)thiopropyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolim-4-yl)pxopyl]-1-[3-(pyridin-4-hydroxy]-1-[3-(pyrid 30 yl)propyl]piperidin-3-yl}propan-1-vique Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{4-(pyridin-4-yl)buyflpiperidin-3-yl}propan-1-oique yl)buyflpiperidin-3-yl}propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{5-(pyridin 35 Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-4-yl)thioéthylpiperidin-3-yl)propan-1-oique

yl)pentyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique

PCT/FR00/02541

125

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(pyridin-4yl)thiopropyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-{pyrimidin-2yl)propyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyrimidin-2-yl)bruyl]piperidin-3-yl)propan-1-oique
Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyrimidin-2-yl)briochtyl]piperidin-3-yl)propan-1-oique

Acide (3R,4R)-2- (4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-2-yl)hiopropyl]piperidin-3-yl)propan-1-oique
Acide (3R,4R)-2- (4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-4-yl)propyl]piperidin-3-yl]propan-1-oique
Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyrimidin-4-yl)propyl]-1-[4

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]. 1-[2-(pyrimidin-4-yl)thioéthyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique
Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]. 1-[3-(pyrimidin-4-yl)thiopropyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique

yl)butyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique

13

Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(pyrimidin-5-yl)propyl}piperidin-3-yl)propan-1-oique
Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{4-(pyrimidin-5-yl)propyl-1-oique
Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(pyrimidin-5-yl)propyl-1-{2-(pyrimidin-5-yl)propyl}-1-{2-(pyrimidin-5-yl)propyl}-1-{2-(pyrimidin-5-yl)propyl}-1-{2-(pyrimidin-5-yl)propyl}-1-{2-(pyrimidin-5-yl)propyl}-1-{2-(pyrimidin-5-yl)propyl}-1-{2-(pyrimidin-5-yl)propyl}-1-{2-(pyrimidin-5-yl)propyl}-1-{2-(pyrimidin-5-yl)propyl}-1-{2-(pyrimidin-5-yl)propyl}-1-{2-(pyrimidin-5-yl)propyl}-1-{2-(pyrimidin-5-yl)propyl}-1-{2-(pyrimidin-5-yl)propyl}-1-{2-(pyrimidin-5-yl)pyrimidin-5-yl)pyrimidin-5-yl)pyrimidin-5-yl

25 Acide (3R,4R)-2-{4-{3-(R,S)-hydroxy-3-{6-methoxyquinolin-4-y/)propy/}-1-{3-{pyrinridin-5-y/}thiopropy/}piperidin-3-y/}propan-1-aique Acide (3R,4R)-2-{4-{3-(R,S)-hydroxy-3-{6-methoxyquinolin-4-y/}propy/}-1-{3-{pyrazin-2-y/}propy/}piperidin-3-y/}propan-1-aique

yl)thioéthyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)+3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyrazin-2-

30 y/)butyl/piperidin-3-y/)propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-{13-(R,S)-hydroxy-3-{6-méthoxyquinolin-4-y/)propy/]-1-[2-{pyrazin-2-y/)thioéthy/]piperidin-3-y/}propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-{13-(R,S)-hydroxy-3-{6-méthoxyquinolin-4-y/)propy/]-1-[3-{pyrazin-2-y/)thiopxopy/]piperidin-3-y/}propan-1-oique

35 Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(R,S)-hydroxy-3-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(pyridazin-3-yl)propyl]piperidin-3-yl)propan-1-oique

WO 01/25227

PCT/FR00/02541

126

Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(R,S)-bydroxy-3-{6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1}-1-{4-{pyridazin-3y1)buy1]piperidin-3-y1}propar-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-{6-méthoxyquinolin-4-yl]propyl]-1-{2-(pyridazin-3yl)thioéthyl]piperidin-3-yl]propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)pxopyl]-1-[3-(pyridæzin-3-yl)hiopxopyl]pipæridin-3-yl)propæn-1-cique
Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)pxopyl]-1-[3-(pyridæzin-4-yl)propyl]-1-[3-(py

y)propy]piperidin-3-yl)propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[4-(pyridazin-4-

10 yl)buty]piperidin-3-yl)propan-1-cique Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridazin-4-yl)thioethyl)piperidin-3-yl)propan-1-cique Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridazin-4-A)propyl]-1-[3-(pyridazin-4-yl)propyl]-1-[3 yl)thiopropyl]piperidin-3-yl]propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-phényl-prop2-ynyl]-piperidin-3-yl]propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-fluorophényl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl]propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(3-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl}-piperidin-3-yl)propan-1-oique
Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(4-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl}-piperidin-3-yl}-propan-1-oique
Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(2-chloro-Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(2-chloro-

phényi)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl}propan-1-oique

25 Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y)]propy/]-1-[3-(3-chlorophenyl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl]propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y)]propy/]-1-[3-(4-chlorophenyl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl]propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl]propyl]-1-[3-(2-méthyl-4-yl]propyl]-1-[3-(2-méthyl-4-yl]propyl]-1-[3-(2-méthyl-4-yl]propyl]-1-[3-(3-méthyl-4-yl]

30 phényl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl} propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3-méthyl-phényl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl} propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(4-méthyl-phényl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl}propan-1-oique 35 Acide (3R,AR)-3-{4-{3-(R,S)-bydroxy-3-(6-methoxyquimolin-4-yl)pxopyl}-1-{3-(2-trifluon-methyl-phényl)-prop-2-ynyl}-piperidin-3-yl}propan-1-oique

PCT/FR00/02541

127

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(3-trifluoro-méthyl-pbEnyl}-prop-2-ynyl}-priperidin-3-yl}propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-{4-trifluoro-méthyl-pbEnyl}-prop-2-ynyl}-priperidin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-{6-michoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-michoxy-phényl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl}propan-1-oique
Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-{6-michoxyquinolin-4-yl}propyl]-1-[3-(3-michoxy-phényl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl}propan-1-oique

'n

- Acide (3R,4R)-2-{4-[2-(R,S)-laydroxy-3-{6-methoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-{3-{4-methoxy-10 phdxy}-prop-2-ynyl-piperidin-3-yl}propan-1-oique
 Acide (3R,4R)-3-{4-{12-{R,S}-hydroxy-3-{6-methoxyquinolin-4-yl}propy]-1-{3-{3-4-difluoro-phdxy}-prop-2-ynyl}-prop-2-ynyl]-prop
- 15 Acide (3R,4R)-2-{4{3-(R,S)-hydroxy-3-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propy/]-1-{3-(3,4-dichloro-phányl)-prop-2-ynyl]-pipendin-3-yl}-propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-{13-(R,S)-hydroxy-3-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propy/]-1-{3-(2,3-dichloro-phányl)-prop-2-ynyl]-pipendin-3-yl}-propan-1-oique

pbényl)-prop-2-ynyl}-piperidin-3-yl} propan-1-oique

- Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(R,S)-hydroxy-3-{6-méthoxyquinolin-4-y/)propy/}-1-{3-{2,4-dichloro-ph/hydy)-prop-2-yny/}-priperidin-3-y/}propan-1-cique
 Acide (3R,4R)-3-{4-{13-(R,S)-hydroxy-3-{6-méthoxyquinolin-4-y/}propy/}-1-{3-{2,4,6-michoxyquinolin-4-y/}propy-2-yny/}-priperidin-3-y/}propan-1-cique
 Acide (3R,4R)-3-{4-{13-(R,S)-hydroxy-3-{6-méthoxyquinolin-4-y/}propy/}-1-{3-{3,5-dichloro-ph/hydy}-prop-2-yny/}-priperidin-3-y/}propan-1-cique
- 25 Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-chloro-3-fluoro-phźnyl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl}propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-chloro-4-fluoro-phźnyl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl]propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl]propyl]-1-[3-(2-chloro-4-Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl]propyl]-1-[3-(2-chloro-4-hoxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl]propyl]-1-[3-(2-chloro-4-hoxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl]propyl]-1-[3-(2-chloro-4-hoxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl]propyl]-1-[3-(2-chloro-4-hoxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl]propyl]-1-[3-(2-chloro-4-hoxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl]propyl]-1-[3-(2-chloro-4-hoxyquinolin-4-yl]propyl]-1-[3-(2-chloro-4-hoxyquinolin-4-yl]propyl]-1-[3-(3-chloro-4-hoxyquinolin-4-yl]propyl]-1-[3-(3-chloro-4-hoxyquinolin-4-yl]propyl]-1-[3-(3-chloro-4-hoxyquinolin-4-yl]propyl]-1-[3-(3-chloro-4-hoxyquinolin-4-yl]propyl]-1-[3-(3-chloro-4-hoxyquinolin-4-yl]propyll-1-[3-(3-chloro-4-hoxyqu
 - 30 fluoro-phdrayl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl]-propan-1-oique
 Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-chloro-5-fluoro-phdrayl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl]-propan-1-oique
 Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-chloro-2-fluoro-phdrayl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl]-propan-1-oique
- 35 Acide (3R,4R)-2-(4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluoro-4-méthyl-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-oique

WO 01/25277 PCT/FR00/02541

128

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propy}]-1-[3-(4-chloro-3-tifluorométhyl-phényl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl}propan-1-oique
Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propy}]-1-[3-(2-chloro-4-tifluorométhyl-phényl)-piperidin-3-yl}propan-1-oique

- s Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolim-4-yl)propyl]-1-[3-(2-chloro-5-tifluoruméthyl-phényl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-oique
 Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolim-4-yl)propyl]-1-[3-(5-chloro-2-methoxy-phényl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-oique
- Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(3,5-bis-10] tilluorométhyl-prkey/}-prop-2-ynyl}-piperidin-3-yl}propan-1-oique
 Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(R,S)-hydroxy-3-{6-méthoxyquinolin-4-yl}propyl}-1-{3-{3,5-diméthyl-phényl}-prop-2-ynyl}-piperidin-3-yl}propan-1-oique
 Acide (3R,4R)-3-{4-{13-(R,S)-hydroxy-3-{6-méthoxyquinolin-4-yl}propyl}-1-{3-{2,4-dichloro-Acide (3R,4R)-3-{4-{4-{4-4-4-4-4-4-4-4-4-4
- Acide (3R,4R)-3-(4(3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-(4-(3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(5-chloro-thien-2-yl)-prop-2-ynyl)-piperidin-3-yl)propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-(4-(3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(3-chloro-dien-2-yl)-propyl)-1-(3-(3-chloro-dien-2-yl)-yl)-1-(3-(3-chloro-dien-2-yl)-yl)-1-(3-(3-chloro-dien-2-yl)-yl)-1-(3-(3-chloro-dien-2-yl)-yl)-1-(3-(3-chloro-dien-2-yl)-1-(3-(3-chloro-

6-méthyl-phényl}-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl}propan-1-oique

- 20 thion-2-yl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl]propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-(4-(3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(5-méthyl-thion-2-yl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl]propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-(4-(3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(3-méthyl-thion-2-yl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl]propan-1-oique
 - 25 Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-3-yl)-prop2-ynyl]-priparidin-3-yl)propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1-méthyl-pynol-2-yl)-prop2-ynyl]-priparidin-3-yl)propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyyl]-1-[3-(1-méthyl-hcide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyyl]-1-[3-(1-méthyl-hcide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyyl]-1-[3-(1-méthyl-hcide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyyl]-1-[3-(1-méthyl-hcide (3R,4R)-3-(4-méthoxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyyl]-1-[3-(1-méthyl-hcide (3R,4R)-3-(4-méthoxyquinolin-4-yl)propyyl]-1-[3-(1-méthyl-hcide (3R,4R)-3-(4-méthoxyquinolin-4-yl)propyyl]-1-[3-(1-méthoxyquinolin-4-yl)propyyl]-1-[3-(1-méthyl-hcide (3R,4R)-3-(4-méthoxyquinolin-4-yl)propyyl]-1-[3-(1-méthyl-hcide (3R,4R)-3-(4-méthoxyquinolin-4-yl)propyyl]-1-[3-(1-méthyl-hcide (3R,4R)-3-(4-méthoxyquinolin-4-yl)propyyl]-1-[3-(1-méthoxyquinolin-4-yl)propyyl]-1-[3-(1-méthyl-hcide (3R,4R)-3-(4-méthoxyquinolin-4-yl)propyyl]-1-[3-(1-méthyl-hcide (3R,4R)-3-(4-méthoxyquinolin-4-yl)propyyl]-1-[3-(1-méthoxyquinolin-4-yl)propyyl]-1-[3-(1-méthoxyquinolin-4-yl)prop
- 30 pyrrol-3-yl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)-propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4{3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(thiazol-2-yl)prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)-propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(thiazol-4-yl)prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)-propan-1-oique
- 35 Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)pxopy1]-1-[3-(thiazol-5-y1)-propa-2-yny1]-piperldin-3-y1)propan-1-oique

PCT/FR00/02541

129

Acide (3R,4R)-2- (4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1-méthyl-inidazol-2-yl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl]propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-(4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-{3-(3-méthyl-imidszol-4-y1)prop-2-ynyl]-piperidin-3-y1)propsn-1-oique

S

Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(R,S)-laydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3-méthyl-pyrazol-4-yl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl}propan-1-oique
Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(R,S)-laydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(oxezol-2-yl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(oxazol-4-yl)10 prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl] propan-1-oique
Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(oxazol-5-yl)prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl] propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy/]-1-{3-(pyridin-2-yl)prop-2-yra/]-piperidin-3-yl]propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy/]-1-{3-(pyridin-3-yl)-

15

Acate (JK,4K)-3-(4-[3-(K,5)-bydracy-3-(6-methoxyqumolin-4-yi)propyl-1-[3-(pyndin-3-yl)prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl]propan-1-oique Acide (JR,4R)-3-(4-[3-(R,S)-bydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-4-yl)

prop-2-ynyl}pipæridin-3-yl}propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(pyrimidin-2yl)-prop-2-ynyl]-pipæridin-3-yl}propan-1-oique

20 yl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrinnidin-4-yl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrinnidin-5-yl)-piperidin-3-yl)propan-1-oique

25 Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(R,S)-hydroxy-3-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(pyrazin-2-yl)-prop-2-yryl}-piperidin-3-yl)propan-1-cique Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(R,S)-hydroxy-3-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(pyridazin-3-yl)-prop-3-yryl]-piperidin-3-yl)propan-1-cique Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(R,S)-hydroxy-3-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(pyridazin-4-Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(R,S)-hydroxy-3-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(pyridazin-4-Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(R,S)-hydroxy-3-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(pyridazin-4-Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(R,S)-hydroxy-3-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(pyridazin-4-Acide (3R,4R)-3-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(pyridazin-4-Acide (3R,4R)-3-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(pyridazin-4-Acide (3R,4R)-3-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(pyridazin-4-Acide (3R,4R)-3-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(pyridazin-4-Acide (3R,4R)-3-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(pyridazin-4-Acide (3R,4R)-3-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(pyridazin-4-Acide (3R,4R)-3-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(pyridazin-4-Acide (3R,4R)-3-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(pyridazin-4-Acide (3R,4R)-3-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(pyridazin-4-Acide (3R,4R)-3-(pyridazin-4-Acide (3R,4R)- 30 yf)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl]propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-phénytmopyl] piperidin-3-yl}propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-phénylbusyl] piparidin-3-yl}propan-1-oique
35 Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-fluorophényl)
propyl]piparidin-3-yl}propan-1-oique

WO 01/25227 PCT/FR00/02541

130

Acide (3R,4R)-3-{4{3-(R,S}-fluoro-3-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{4-{2-fluorophényl} butyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique

 $\label{eq:control_control} A cide (3R,4R) - \{4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl\} - 1-[3-(3-fluorophényl) propyl] piperidin-3-yl)propan-1-sique$

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(3-fluorophényl)
butyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique
Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-fluoxophényl)

propy/[piperidin-3-yl]propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy/]-1-{4-(4-fluorophényl) buty/[piperidin-3-yl]propan-1-oique

9

Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluxno-3-(6-méthoxyquinolin-4-y/)propy]]-1-[3-(2,3-difluxno-phény)]propyl]priperidin-3-yl]propzn-1-cique Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluxno-3-(6-méthoxycuinolin-4-yl]mrony]-1-1-(4-23-difluxno-

Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(R,S)-filumo-3-{6-méthonyquinolin-4-y)}propy]-1-{4-(2,3-difilumophényl)busy]piperidin-3-yl}propan-1-oique

15 Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)paropyl]-1-{3-(2,6-difluoro-phényl)propyl]pipenidin-3-yl}propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)paropyl]-1-{4-(2,6-difluoro-phényl)butyl]pipenidin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluono-3-{6-méthoxyquinolin-4-y/}propyl]-1-[3-(2-chloro-phéryl)propyl]propyllpiperidin-3-yl}propan-1-cique
Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluono-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2-chloro-phéryl)puyl]piperidin-3-yl}propan-1-cique
Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluono-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-chloro-phéryl)propyl]piperidin-3-yl}propan-1-cique

25 Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)progyy]-1-[4-(3-chloro-phényl)butyl]piperidin-3-yl}progen-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)progyy]-1-[3-(4-chloro-phényl)progyyl]piperidin-3-yl)progen-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)progyy]-1-[4-(4-chloro-Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)progyy]-1-[4-(4-chloro-acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)progyy]-1-[4-(4-chloro-acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)progyy]-1-[4-(4-chloro-acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)progyy]-1-[4-(4-chloro-acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)progyy]-1-[4-(4-chloro-acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)progyy]-1-[4-(4-chloro-acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)progyy]-1-[4-(4-chloro-acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)progyy]-1-[4-(4-chloro-acide (3R,4R)-acide (3R,4R)-acide

30 phenyl)butyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3-dichloro-phényl)propyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2,3-dichloro-phényl)butyl]piperidin-3-yl]propan-1-oique 35 Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,6-dichloro-phényl)propyl]priperidin-3-yl}propan-1-oique

PCT/FR00/02541

131

 $\label{eq:continuous} Acide (3R,4R)-3-\{4-\{3-(R,S)-fluoro-3-\{6-méthoxyquinolim-4-y\}propyi\}-1-[4-\{2,6-dictaloro-phényl]butyl]pipenidin-3-yl\}propan-1-oique$

Acide (3R,4R) 2-{4-{3-(R,S}-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin 4-y1)pxopy]}-1-{3-{2-méthyl-phényl]propyl]priperidin-3-y1}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluaro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yt)propyl]-1-[4-(2-méthyl-phényl)butyl]piperidin-3-yt)propan-1-oique
Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluaro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yt)propyl]-1-[5-(2-méthyl-phényl)penyl]piperidin-3-yt}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(3-méthyl-10 phényl)propyl}piperidin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[4-(3-méthylphényl)bunyl[piperidin-3-yl)propar-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(4-méthyl-phényl)propyl]priperidin-3-yl}propan-1-oique

15 Acide (3R,4R)-2-{4-[3-(R,S)-fluxov-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(4-méthyl-phéryl)bury]piperidin-3-yl]propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluxov-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-méthoxy-

phényl)propyl]piperidin-3-yl]propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-(4-{3-(R,S)-fluoro-3-(6-métboxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{4-(2-métboxy-

phényl)butyllpiperidin-3-yl}propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)progyl}-1-[3-(3-méthoxy-

9

pb&xy/)propy/[piperidin-3-y/] propan-1-oique
Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquimolin-4-y/)propy/]-1-[4-(3-méthoxy-pb&xy/]puy/[piperidin-3-y/]propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluoro-3-(vincemonylumonii -7))polyy); r-[4-(vincemonylumonii -7))polyy); r-[4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquimolin 4-y))propy)]-1-[3-(2-trifluoro-

30 méthytphányl)propyl]piperidin-3-yl]propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(R,S)-fluoro-3-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{4-{2-rifluoro-méthytphányl}butyl]piperidin-3-yl]propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(R,S)-fluoro-3-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-{3-rifluoro-méthytphányl}piperidin-3-yl}propan-1-oique 35 Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{4-{3-trifluoro-méthythényl)bury/piperidin-3-yl}propan-1-oique

WO 01/25227 - PCT//FR00/02541

132

Acide (3R,4R)-3-(4-{3-(R,S)-fluxno-3-(6-methoxyquinolin-4-y1)propy]-1-{3-(4-trifluxno-methytpbetry)propy]piperidin-3-y1}propxn-1-cique

Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fituoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-[4-(4-trifituoro-méthylphényl)butyl]piperidin-3-yl)propan-1-cique

5 Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyyl]-1-[2-phénythio-éthyl]piperidin-3-yl]propen-1-oique Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyyl]-1-[3-phénythio-

propy/Ipiperidin-3-yl}propan-1-oique
Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy/]-1-[2-(2-fluoro-

10 pb&rylthio)&thyl]piperidin-3-yl]propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-m&thoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-{2-fluoro-pb&ryyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R) 3-{4-{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl}-1-{2-{3-fluoro-phánylthio}éthyl}piperidir-3-y1}propar-1-cique

15 Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y/)propy]]-1-[3-(3-fluoro-phénylthio)propy][piperidin-3-yl]propan-1-oique
Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[2-(4-fluoro-

phénylthio)étty/[piperidin-3-y/]propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y/]propy]]-1-{3-(4-fluoro20 pbdry/thio)propy/lpipenidin-3-y/)propen-1-oique Acide (3R,4R)-2-{4-{3-(R,S)-fluoro-3-{6-méthoxyquinolin-4-y/)propy/}-1-{7-{2,3-diffluoro-phdry/thio)ethy/lpipenidin-3-y/}propen-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(R,S)-fluoro-3-{6-méthoxyquinolin-4-y/)propy/}-1-{3-{2,3-diffluoro-Acide (3R,4R)-3-{4-{13-(R,S)-fluoro-3-{6-méthoxyquinolin-4-y/)propy/}-1-{3-{2,3-diffluoro-Acide (3R,4R)-3-{4-{13-(R,S)-fluoro-3-{6-méthoxyquinolin-4-y/)propy/}-1-{3-{2,3-diffluoro-Acide (3R,4R)-3-{4-{13-(R,S)-fluoro-3-{6-méthoxyquinolin-4-y/)propy/}-1-{3-{2,3-diffluoro-Acide (3R,4R)-3-{4-{13-(R,S)-fluoro-3-{6-méthoxyquinolin-4-y/)propy/}-1-{4-{13-(R,S)-fluoro-3-{6-méthoxyquinolin-4-y/)propy/}-1-{4-{13-(R,S)-fluoro-3-{6-méthoxyquinolin-4-y/)propy/}-1-{4-{13-(R,S)-fluoro-3-{6-méthoxyquinolin-4-y/)propy/}-1-{4-{13-(R,S)-fluoro-3-{6-méthoxyquinolin-4-y/)propy/}-1-{4-{13-(R,S)-fluoro-3-{6-méthoxyquinolin-4-y/)propy/}-1-{4-{13-(R,S)-fluoro-3-{6-méthoxyquinolin-4-y/)propy/}-1-{4-{13-(R,S)-fluoro-3-{6-méthoxyquinolin-4-y/)propy/}-1-{4-{13-(R,S)-fluoro-3-{6-méthoxyquinolin-4-y/)propy/}-1-{4-{13-(R,S)-fluoro-3-{6-méthoxyquinolin-4-y/)propy/}-1-{4-{13-(R,S)-fluoro-3-{6-méthoxyquinolin-4-y/)propy/}-1-{4-{13-(R,S)-fluoro-3-{6-méthoxyquinolin-4-y/)propy/}-1-{4-{13-(R,S)-fluoro-3-{6-méthoxyquinolin-4-y/)propy/}-1-{4-{13-(R,S)-fluoro-3-(R,S)-fluor

phénytthio)propy]]piperidin-3-yl} propan-1-oique

25 Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(R,S)-fluoro-3-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-{2,6-difluoro-phérylthio)éthyl}piperidin-3-yl}propan-1-cique Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(R,S)-fluoro-3-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-{2,6-difluoro-phérylthio)propyl}piperidin-3-yl}propan-1-cique

Acide (3R,4R)-3- (4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y/)propy/]-1-[2-(2-chloro-3-operylthio)éthyl]piperidin-3-yl]propan-1-oique
Acide (3R,4R)-3- (4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy/]-1-[3-(2-chloro-phénylthio)propy/]piperidin-3-yl]propan-1-oique
Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy/]-1-[2-(3-chloro-phénylthio)éthyl]piperidin-3-yl]propan-1-oique

35 Acide (3R,4R)-3-(4-(3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(3-chloro-phénylthio)propyl]piperidin-3-yl)propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-chloro-phényltio)éthyl]piperidin-3-yl)propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy/]-1-{3-(4-chloro-phetythio)propy/]priperidin-3-yl)propan-1-cique

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3-dichloro-phérylthio)éthyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique
Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3-dichloro-phérylthio)propyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,6-dicthoro-phényllpiperidin-3-yl)propan-1-oique
Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyyl]-1-[3-(2,6-dicthoro-

ç

pbdrytthio)propy/lpiperidin-3-yl}propan-1-oique Acide (3R,4R}-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy/}-1-{2-(2-méthy-

phénylthio)éthyl]piperidin-3-yl]propan-1-oique

15 Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(R,S)-fluoro-3-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-{2-méthyl-phénylthio)propyl}piperidin-3-yl}propan-1-oique

pdenyltao)propy/jppendan-5-y/Jpropan-1-oque Acide (3R,AR)-3-{4-{3-(R-13-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y/Jpropy/]-1-{2-(3-méthylpdenylttio)ethyl]pipendin-3-y/Jpropan-1-oque

Acide (3R,4R)-5-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(3-méthyl-

phénylthio)propyl[piperidin-3-yl]propan-1-oique
Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-méthyl-phénylthio)éthyl[piperidin-3-yl]propan-1-oique
Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-méthyl-

phánythio)propy/lpiperidin-3-y/}propan-1-oique

25 Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(R,5)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y/)propy/]-1-{2-(2-trifluoro-méthylhénythio)éthy/lpiperidin-3-y/}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(R,5)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y/)propy/]-1-{3-(2-trifluro-Acide (3R,4R)-3-{4-{13-(R,5)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y/)propy/]-1-{3-(2-trifluro-

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y)]propyl]-1-[3-(2-trifluro-méthylphénylthio)propyl]piperidin-3-yl)propan-1-oique
Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-trifluoro-30 méthylbénylthio)éthyl]piperidin-3-yl)propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy}}-1-{3-(3-trifluro-méthypbényfthio)propy}|piperidin-3-yl}propan-1-oique
Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy}}-1-{2-(4-triflucro-méthyfbényfthio)éthy]piperidin-3-yl}propan-1-oique

35 Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(R,S)-fluoro-3-{6-méthoryquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-{4-trifluro-méthylphénylthio}propyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique

WO 01/25227

PCT/FR00/02541

134

Acide (3R,4R)-3-{4-{3-{R,S}-fluoro-3-{6-méthoxyquinolin-4-y1}propyl]-1-{2-{2-méthoxyphényttuio}étty]]piperidin-3-y1}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluxro-3-(6-méthoxyqumolin-4-y1)propy1]-1-[3-(2-méthoxy-phénylinio)propy1]piperidin-3-y1)propsn-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3-méthoxy-phényltio)éthyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique
Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(3-méthoxy-phényltio)propyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-méthoxy-10 pbdxylthio)éthyl]piperidin-3-yl)propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-finano-3-(6-méthoxyquimolin-4-y1)propy1]-1-{3-(4-méthoxy-phénylthio)propy1]piperidin-3-y1}propan-1-cique
Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(R,S)-finano-3-(6-méthoxyquimolin-4-y1)propy1}-1-{cyclopropy1-

méthylprjæridin-3-yl}propan-1-oique

15 Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopropyl) éthylprjæridin-3-yl}propan-1-oique

éthyl[piperidin-3-yl] propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquimolin-4-yl]propyl]-1-[cycloburyl-méthyl]piperidin-3-yl] propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-filturo-3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)pxopyl}-1-[2-(cyclobutyl) ethyl]piperidin-3-yl}propan-1-cique

20 ethyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-{13-(R,S)-fluoro-3-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{cyclopentyl-méthyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-{13-(R,S)-fluoro-3-{6-méthoxyquinolin-4-yl}propyl}-1-{2-{cyclopentyl}ethyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique

25 Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[cyclohexyl-méthyl]piperidin-3-yl]propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexyl) éthyl]piperidin-3-yl]propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3- (4-[3-(R,S)-fituro-3-(6-méthoxyquinolim-4-y1)pxopyl}-1-[2-(cyclobutyl-tino)éthyl]piperidin-3-yl} propan-1-oique

35 Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-filworo-3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-{3-{cycloburyl-thiopropyl]priparidin-3-yl}propan-1-oique

PCT/FR00/02541

135

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy]]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yf)propy]]-1-[3-(cyclopenty]thio)propyl[piperidin-3-yl]propan-1-oique Acide (3R,4R)+3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquimolin-4-y1)propyl}-1-[2-(cyclobexyl-Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(cyclohexylthio)propyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique thio)ethyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-methylthio-Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)pxopy1]-1-{3-méthy1thioéthyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique

2

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquimolin-4-y1)propy1]-1-[2-éthy1thioéthy1] propyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique oiperidin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyJ}-1-[3-éthylthiopropyJ] piperidin-3-yl}propan-1-oique 13

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fivoro-3-{6-méthoxyquimolim-4-y1)propy/]-1-[2-{n-propy/1tuio} éthyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquimolin-4-y1)propy1}-1-[3-(n-propy1thio) Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquimolin-4-y1)propyy]-1-[2-(n-butylthio) propyl]piperidin-3-yl)propan-1-oique éthyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique

20

Acide (3R,4R)-3-(4-{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-(3-(n-butylthio)

propy/]piperidin-3-yl)propan-1-oique

Acide (3R,4R)+3-{4-{3-(R,S)-fluoro-3-{6-méthoxyquimolim-4-yf)propyy]-1-{3-{thien-2-yf)} propyl]piperidin-3-yl)propan-1-oique 35

Acide (3R,4R)+3-{4-{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)pxopy1}-1-{4-(thian-2-y1) Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)pxopy]]-1-[2-(thien-2-y1) butyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin 4-y])propy]]-1-{3-(5-chloro-thien- $Acide\ (3R,4R)+3-\{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyyl]-1-[3-(thicn-2-yl)propyy$ 2-yl)propyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique thiopropyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique thioéthyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique 30

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(5-chloro-thien-2-yl)butyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique 35

WO 01/25227

p

PCT/FR00/02541

136

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)paropyl}-1-[2-(5-chloro-thian-2-yl)thioéthyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluxro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[3-(5-chloro-thien-2-yl)thiopropyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-{3-(3-chlaro-thien-Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-y1)pxopy1}-1-{4-(3-chloro-thien-2-yl)propyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique 2-yl)butyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy1}-1-[2-(3-chloro-thien-2-yl)thioéthyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique

97

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1}-1-[3-(3-chloro-thien Acide (3R,4R)+3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[3-(5-méthy1-2-yl)thiopropyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[4-(5-méthy1-Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1}-1-{2-(5-méthy1thien-2-yl)butyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique 15

thien-2-yl)propyl]piperidin-3-yl}propan-1-oigu

Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1}-1-{3-(5-méthy1thien-2-yl)thiopropyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique thien-2-yl)thioéthyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)+3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquimolim-4-y1)propyy]-1-[3-(3-méthyl-Acide (3R,4R)+3-{4-{3-(R,S)-fluoxy-3-{6-méthoxyquimolin-4-y1)propy1}}1-{4-{3-méthy1thien-2-yl)propyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique thien-2-yl)butyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique 20

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyy]}-1-[3-(thien-3-yl) Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(3-méthyl-Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[3-(3-méthy1thien-2-yl)thiopropyl]piperidin-3-yl)propan-1-oique thien-2-yl)thioéthyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique 23

Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{4-(thian-3-yl) Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1}-1-{2-(thien-3-y1) thioéthyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique propyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique butyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique 30

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-[3-(thien-3-y1) thiopropyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique 35

PCT/FR00/02541

137

Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(fur-2-yl) propyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-{3-{R,5}-fluoro-3-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{4-{fu-2-yl)} butylpipezidin-3-yl}propan-1-cique s Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyy]-1-[2-(fur-2-yl) thioéthyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(fur-2-yl) thiopropyl]piperidin-3-yl)propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(fur-3-yl) 10 propy/lpiperidin-3-y/}propan-1-cique
Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y/)propy/}-1-[4-(fur-3-y/)

butyllpiperidin-3-yl}propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(fur-3-yl) thioéthyllpiperidin-3-yl}propan-1-oique

15 Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(fur-3-yl) thiopropyl]pipendin-3-yl)propan-1-oique

thopropy/lpupendu-3-y/propan-1-orque Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y/)propy]]-1-[3-(1-méthylpyrnol-2-y/)propy/]pipendin-3-y/}propan-1-orque

Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yf)propyl]-1-[4-(1-méthyl-pymol-2-yf)busyl]piperidin-3-yf)propan-1-oique

2

Acide (3R,4R)-3- (4-j3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-j2-(1-methylpyrrol-2-yl)thioéthyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique Acide (3R,4R)-3- (4-j3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-j3-(1-methyl-

pyrrol-2-yl)thiopropyl]piperidin-3-yl)propan-1-oique

25 Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-{1-méthylpyrrol-2-yl)propyl[piperidin-3-yl)propan-1-oique
Acide (3B, 4R), A. (13-DR, St. A. (13-DR

Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(1-méthyl-pyrtol-3-yl)butyl]piperidin-3-yl]propan-1-oique
Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1-méthyl-

pyrrol-3-yl/btiochtyl/piperidin-3-yl/propan-1-oique
Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1-méthy)pyrrol-3-yl/btiopropyl/lpiperidin-3-yl/propan-1-oique
Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thiazol-2-yl)propyl-1-[3-(thiazol-2-yl)propyl-1-[3-(thiazol-2-yl)propyl-1-[3-(thiazol-2-yl)propyl-1-[3-(thiazol-2-yl)propyl-1-[3-(thiazol-2-yl)propyl-1-[3-(thiazol-2-yl)propyl-1-[3-(thiazol-2-yl)propyl-1-[3-(thiazol-2-yl)propyl-1-[3-(thiazol-2-yl)propyl-1-[3-(thiazol-

35 Acide (3R,4R)-2-(4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[4-(thiazol-2-yl) butyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique

WO 01/25227 PCT/FR00/02541

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)pxopy1]-1-[2-(thiazol-2-y1)

138

thioéthyl[piperidin-3-yl]propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-{thiazol-2-yl}

thiopropy/]piperidin-3-yl}propan-1-oique
Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-{6-mèthoxyquinolin-4-yl]propyl]-1-[3-(1-mèthyl-

Acide (3K,4K)-3-(413-(K,5)-filuoro-3-(6-methoxyquinolin-4-y))propy)]-1-[3-(1-methy)imidazol-2-y)propy][piperidin-3-y]}propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,5)-filuoro-3-(6-methoxyquinolin-4-y)]propy]]-1-[4-(1-methylimidazol-2-yl)buty][piperidin-3-y]]propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1-méthyl-inidezol-2-yl)thioéthyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1-methyl-imidazol-2-yl)thiopropyl]pipezidin-3-yl)propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-methyl-imidazol-4-yl)propyl]pipezidin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(3-méthyl-imidazol-4-yl)butyl]piperidin-3-yl]propan-1-oique
Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-méthyl-

15

imidazol 4-yi)thioethylpiperidin-3-yi)propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yi)propyi]-1-[3-(3-méthyl-

20 imidazol-4-yl)/tiiopropyl]piparidin-3-yl)propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3-méthyl-pyrazol-4-yl)propyl]-1-{3-(3-méthyl-pyrazol-4-yl)propyn-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{4-(3-méthyl-pyrazol-4-yl)propyl]-1-{

pyrazol-4-yl)butyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique

25 Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-{3-méthyl-pyrazol 4-yl)thioéthyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-{3-méthyl-pyrazol-4-yl)thiopropyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique 30 propyllpiperidin-3-yl)propan-1-cique
Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{4-(oxazol-2-yl)}
butyllpiperidin-3-yl}propan-1-cique
Acide (3R,4R)-3-(All 2-yl)propan-1-cique
Acide (3R,4R)-3-yl)propan-1-cique

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(oxazol-2-yl)

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[2-(oxezol-2-yl) thiothly]piperidin-3-yl]propen-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[3-(oxezol-2-yl)

thiopropyllpiperidin-3-yl}propan-1-oique

35

PCT/FR00/02541

139

Acide (3R,4R)-2-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-2-yl)
propyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyridin-2-yl) buryl]piperidin-3-yl]propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y/lynopy/]-1-{2-(pyridin-2-y/)} thioéthyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-{13-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y/lynopy/]-1-{3-(pyridin-2-y/)} thiopropy/]piperidin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-3-yl)
10 propyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique
Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyridin-3-yl)

butyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-filtoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-3-yl) thiochtylpiperidin-3-yl}propan-1-oique

15 Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluono-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-3-yl)
thiopropyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-filtono-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(pyridin-4-yl)propyn-1-cique

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy!}-1-[4-(pyridin-4-y1) butyl]piperidin-3-y1)propan-1-oique

20

Acide (3R,4R)-3-(4f3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[5-(pyridin-4-yl)pentyl]piperidin-3-yl}propin-1-oique
Acide (3R,4R)-3-(4f3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-4-yl)thioethyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique

25 Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluxno-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-4-yl) thiopropyl]priperidin-3-yl}propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluxno-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)priopyl]-1-[3-(pyrimidin-2-yl) propyl]priperidin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyrimidin-2-yl) buyl|piperidin-3-yl)propan-1-oique
Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyrimidin-2-yl) thioéthyl|piperidin-3-yl}propan-1-oique
Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-2-yl) Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-2-yl)

35 Acide (3R,4R)-3- (4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y/)propy]]-1-[3-(pyrimidin-4-yl) propyl/piperidin-3-yl)propan-1-oique

thiopropyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique

WO 01/25227

PCT/FR00/02541

140

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquimolin-4-y1)propy1]-1-{4-(pyrimidin-4-y1) buty1]piperidin-3-y1}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyrimidin-4-yl) thioéthyl]pipceidin-3-yl}propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-4-yl)

Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-4-yl) thiopropyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique hiopropyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-{3-(pyrimidin-5-yl)}

propyl/piparidin-3-y/}propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y/]propyl]-1-[4-(pyrimidin-5-y/) buy/Ipiparidin-3-y/}propan-1-oique

9

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyrimidin-5-yl) thioéthyl]piperidin-3-yl)propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fituaro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-{3-(pyrimidin-5-y1) ttiopropy1]piperidin-3-y1}propan-1-oique

15 Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrazin-2-yl)propyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyrazin-2-yl)propyl]-1-[4-(pyra

bury/Ipiperidin-3-yl)propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-flucro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyrazin-2-yl)

thioéthyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-{3-{R,S}-fluoro-3-{6-méthoxyquinolin-4-yl]propyl}-1-{3-{pynazin-2-yl}}

thiopropyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-{3-{R,S}-fluoro-3-{6-méthoxyquinolin-4-yl]propyl}-1-{3-{pyridazin-3-yl}}

propyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique

25 Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)pxopyl}-1-{4-(pyridazin-3-yl)butylpiperidin-3-yl)propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridazin-3-yl)thioéthyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluono-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(pyridazin-3-yl)
thiopropyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique
Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluono-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(pyridazin-4-yl)propyl]piperidin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-2-(4-13-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yf)propy]]-1-[4-(pynidazin-4-yf)buy]]prjecnidin-3-yf)propan-1-oique

35 Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridazin-4-yl) thioéthyl]piperidin-3-yl)propan-1-oique

PCT/FR00/02541

141

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy]]-1-[3-(pyridazin-4-y1)
thiopropy]piperidin-3-y1}propan-1-oique
Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy]-1-[3-phényl-prop-2-yny]-piperidin-3-y1}propan-1-oique

- Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[3-(2-fluoro-phdryl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl}propan-1-oique
 Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[3-(3-fluoro-phdryl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl}propan-1-oique
 - Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-fluoro-10 phényl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-oique
 Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-chloro-phényl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-oique
- Acide (3R,4R)-3-{4-{13-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3-chloro-phényl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-oique

 15 Acide (3R,4R)-3-{4-{13-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(4-chloro-phényl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-oique
- Acide (3R,4R)-3-(4-{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(4-chloro-phényl)-prop-2-ynyl}-propen-il-oique Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2-méthyl-phényl)-prop-2-ynyl}-propen-il-oique

Acide (3R,4R)-3- {4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy]]-1-[3-(3-méthyl-

- 20 pbdxyl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-méthyl-pbdxyl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-oique Acide (3R,4R)-2-(4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-trifluoro-méthyl-pbdxyl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-oique
- 25 Acide (3R,4R)-2-{4-{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-{3-tifluoro-méthyl-phényl}-prop-2-ynyl]-pipenidin-3-yl}propan-1-oique Acide (3R,4R)-2-{4-{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(4-tifluoro-méthyl-phényl)-prop-2-ynyl]-pipenidin-3-yl}propan-1-oique Acide (3R,4R)-2-{4-{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2-méthoxy-acide (3R,4R)-2-{4-{13-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2-méthoxy-acide (3R,4R)-2-{4-{13-(2-méthoxy-acide (3R,4R)-2-{
- 30 pbkayl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-oique
 Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthoxy-pbkayl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-oique
 Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-méthoxy-pbkayl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-oique
- 35 Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluxro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy)]-1-[3-(3,4-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propen-1-oique

WO 01/25227 PCT/FR00/02541

142

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]}-1-[3-(3,4-dichloro-phényl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluxro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3-dichloro-phényl)-prop-2-ynyl]-priperidin-3-yl)propan-1-oique
Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluxro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4-dichloro-phényl)prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(R,S)-fluoro-3-{6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2,4,6-trichloro-10 phényl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-(4-13-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-dichloro-phényl)-prop-2-ymyl]-pipenidin-3-yl)propan-1-oique
Acide (3R,4R)-3-(4-13-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-chloro-3-

fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-(4-{13-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyyl]-1-[3-(3-chloro-4-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-(4-{13-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyyl]-1-[3-(2-chloro-4-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[3-(3-chloro-5-

20 fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl}propan-1-oique
Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(4-chloro-2-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl}propan-1-oique
Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluoro-4-méthyl-phényl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl}propan-1-oique

25 Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-chloro-3-tifluorométhyl-phényl)-prop-2-ynyl]-propentin-3-yl}propen-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-chloro-4-tifluorométhyl-phényl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl}propen-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-chloro-5-tifluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-chloro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-chloro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-chloro-3-tifluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-chloro-3-tifluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-chloro-3-tifluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-chloro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl-1-[3-(2-chloro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl-1-[3-(2-chloro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl-1-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl-1-[3-(6-m 30 trifluorométtyl-phényl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl}propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-{13-(R,S)-filuoro-3-{6-méthoxyquinolin-4-yl}propyl}-1-{3-{5-chloro-2-méthoxy-phényl}-prop-2-ynyl}-piperidin-3-yl}propan-1-oique Acide (3R,4R)-3-{4-{13-(R,S)-filuoro-3-{6-méthoxyquinolin-4-yl}propyl}-1-{3-{3,5-bis-trifluorométtyl-phényl}-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl}propan-1-oique

35 Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy/]-1-[3-(3,5-diméthyl-phényl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-oique

PCT/FR00/02541

143

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propyy]-1-[3-(2,4-dichloro-6-Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(R,S)-fluoro-3-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyyl}-1-{3-(thicn-2-yl)méthyl-phényl}-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl}propan-1-oique prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl}propan-1-oique

- Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyy]-1-[3-(3-chloro-thien-Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1}-1-{3-{5-chloro-thien-2-yl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl}propan-1-oique 2-yl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl}propan-1-oique
- Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[3-(3-méthyl-thicn-Acide (3R,4R)-3-{4{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)progy1]-1-{3-(5-méthyl-thien-2-yl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl}propan-1-oique 2-yl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl}propan-1-oique ខ្ព

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)pxopy]}-1-[3-(thien-3-y1)-

- Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-{1-méthylpyrrol-2-yl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl}propan-1-oique prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl} propan-1-oique 2
- Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-flucro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyt]-1-[3-(thiazol-2-yl)-Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fituaro-3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyy]-1-[3-(1-méthylpyrrol-3-yl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl) propan-1-oique
- Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-{3-(thiazol-4-yl)-Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thiazol-5-yl)prop-2-ynyl}-piperidin-3-yl}propan-1-oique prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl}propan-1-oique prop-2-ymyl]-piperidin-3-yl}propan-1-cique 8
- Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[3-(1-méthyl-Acide (3R,4R)-3- {4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthyl-Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(R,S)-fluoro-3-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyy]}-1-{3-{3-méthy}imidazol-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipcridin-3-yl)propan-1-oique imidazol-4-yl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl}propan-1-oique 25
 - Acide (3R,4R)+3-{4-{3-(R,S)-fluoro-3-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]}-1-{3-{0xazol-2-yl}pyrazol-4-yl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl} propan-1-oique prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl}propan-1-oique 39
- Acide (3R,4R)-3- (4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(0xazol-4-yl)-Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(R,S)-fluoro-3-{6-méthoxyquimolin-4-y1}propyy]-1-{3-{oxazol-5-y1}prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl} propan-1-oique 35

prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl}propan-1-oique

PCT/FR00/02541 WO 01/25227

144

Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)|xropyl]-1-[3-(pyridin-2-yl)-Acide (3R,4R)+3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy]}-1-[3-(pyridin-3-y1)prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl]propan-1-oique

Acide (3R,4R)+3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy1}-1-[3-(pyridin-4-yl)prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl}propan-1-oique prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy/]-1-[3-(pyrimidin-2yl)-prop-2-ynyl]-pipcridin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-5-Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyd}-1-{3-(pyrimidin-4yl)-prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl)propan-1-oique

10

Acide (3R,4R)-3-{4-{3-(R,S)-fluano-3-(6-méthoxyquinolin-4-yf)propyl]-1-{3-(pyrazin-2-yf)yl)-prop-2-ynyl]-pipæidin-3-yl}propan-1-cique prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridazin-3-yl)-Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyy]-1-[3-(pyridazin-4-yl)prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl}propan-1-oique prop-2-ynyl]-piperidin-3-yl}propan-1-oique 15

Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propys]-1-[3-phénytpropèn-2-yl]piperidin-3-Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[4-phénylbutèn-3-yl]piperidin-3yl}propan-1-oique yl}propan-1-oique 20

Acide (3R,4R)-3- {4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-phénylpropen-2-yl]piperidin-3-yl}propan-1-oique

Acide (3R,4R)-3- (4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[3-phénytpropèn-2-Acide (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{4-phénylbutèn-3-Acide (3R,4R)-3-(4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)paropy]]-1-[4-phénylbutàn-3-yi] piperidin-3-yl}propan-1-oique yllpiperidin-3-yl}propan-1-oique 25

(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)mopyl]-1-[2-phénylthio-éthyl] yl]piperidin-3-yl}propan-1-cique pipéridine 30

(3R,4R)-3-hydroxymethyl 4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-phénylthio-propyl] piperidine (3R,4R)-3-hydroxymethyl 4{3-(6-methoxyquinolin 4-yl)propyl}-1-{2-(2-shurrophetrylthio) 35

PCT/FR00/02541

145

(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-(3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(2-fluorophénylthio) senov|prinetrine (3R,4R)-3-tydroxyméthyl-4-{3-(6-méthaxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3-fluorophétylthio) ethyl] inéridine

(3R,4R)-3-taydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluorophétrylthio) propyl [pipétidine (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-fluorophétrylthio)

(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-fluorophérylthio) propyl]pipéridine

ដ

[3R,4R)-3-hydroxyméthyl 4.[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-chlorophénylthio) Liby]pipétidine

(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4 [3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-chlorophénylthio) propyl]pipéridine (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-chlorophétylthio) éthyl]pipéridine (3B,8P)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)panonyl] 1,72-(3-chlorophétylthio)

15

(3R,4R)-3-hydroxyméttyl 4-[3-(6-méthoxyquinolin 4-yl]propyl]-1-[3-(3-chlorophénylthio) propyl]pipéridine

(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-chlorophénylthio) éthyl]pipéridine

2

(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-chlorophérylthio) propyl]pipéridine
(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-méthylphérylthio) éthyl]pipéridine

25 (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-méthylphénylthio) propyl]pipéridine (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-méthylphénylthio)

(3R,4R)-3-hydroxymethyf-4{3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3-methylphenylthio) ethyl]piperidine (3R,4R)-3-hydroxymethyf-4{3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3-methylphenylthio) propyl]piperidine

39

(3R,4R)-3-taydroxyméthyl-4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(4-méthylphénylthio) éthylpipéridine (3R,4R)-3-taydroxyméthyl-4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-3-(4-méthylphénylthio)

(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)pxopyl]-1-[3-(4-methylphenylthio) pxopyl]piperidine

35 (3R,4R)-3-trydroxymétryl 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-trifluorométryl-phéry/thio)étryl/tpiojétryl/projetridino

WO 01/25227 PCT/FR00/02541

146

(3R,4R)-3-hydroxyméthyl 4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2-trifluorométhyl-phétyltio)propyl]pipétidine

 $(3R_4R)\cdot 3\cdot hydraxymethy!\cdot 4\cdot \{3\cdot (6\cdot methoxyquino lin\cdot 4\cdot yl)propyl]\cdot 1\cdot [2\cdot (3\cdot nifluoromethyl-phetylthio)ethyl]piperidine$

5 (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)pxopyl}-1-{3-(3-trifhuorométhyl-phxnylltio)propyl]pipchidine

(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-f3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-f2-(4-trifluorométhyl-phenylthio)éthyl pipéridine

(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4(3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-trifluoraméthyl-10 ptskylttio)propyl]pipésidine

 $(3R_4R)\cdot 3-hydroxymethy! \ 4-\{3-(6-methoxyquinolin + y!)propy!\}-1-\{2-(2-methoxyphenylthio)ethy]piperidine$

(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2-méthoxyphénylthio) propyl]pipéridine

15 (3R,4R)-3-bydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-méthoxypthénylthio) éthyl]pipéridine

(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-methoxyphetyldtio) propyl]pipetidine

(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-méthoxyphénylíhio) éthyl]pipéridine

20

(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-methoxyphénylthio) propyl]pipéridine
(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-3-yl)thioethyl] pipéridine

25 (3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-3-yl)thiopropyl] piperidine (3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)pxopyl]-1-[2-(fur-2-yl)thioethyl] piperidine

paranime (3R,4R)-3-hydroxymethyl-4{3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(fur-2-yl)thiopropyl] 30 pipetidine

(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[2-(fur-3-yl)thioéthyl] pipéridine

(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4{3-(6-methoxyquimolin-4-yl)pxopyl]-1-{3-(fur-3-yl)thiopxopyl] proexidine 35 (3R,4R)-3-hydroxymethyl-4{3-(6-methoxyquimolin-4-yl)pxopyl]-1-{2-(thiazol-2-yl)thioethyl]

pipéridine

PCT/FR00/02541

147

(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propyy]-1-[3-(thiazol-2-y1)thio-

 $(3R_4R)\cdot 3-bydroxymethyl-4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)mopyl]-1-[2-(oxazol-2-yl)thioethyl]$ pipéridine

(3R,4R)+3-trydroxymethyl-4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thio-(3R,4R)-3-trydroxymethyl-4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(0xazol-2-yl)thiopropyl]pipéridine thyl piptridine (3R,4R)-3-bydroxyméthyl-4{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-2-yl)thiopropyl pipéridine

9

(3R,4R)-3-hydroxynnéthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl))xropyl]-1-[2-(pynidin-3-yl)thioethyl pipéridine (3R,4R)+3-hydroxymethyl-4[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]+1-[3-(pyridin-3-yl)thiopropyl]pipéridine

(3R,4R)+3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-4-yl)thio-15

(3R,4R)+3-hydroxymethyl-4[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-4-yl)thiopropyl]pipéridine

(3R,4R)-3-bydraxyméthyl-4[3-(6-méthaxyquinalin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyrimidin-2-yl)thio

ethyl piperidine

2

(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-2-yl)thio-(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyrazin -2-yl)thiopropyl]pipéridine

(3R,4R)+3-hydroxymldthyl-4-[3-(6-mldboxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrazin-2-yl)thiopropyl]pipéridine 52.

ethyllpipéridine

(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridazin-3-yl)thio fthyl piperidine

(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(6-methoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridazin-3-yl)thio-

(3R,4R)+3-hydroxyméthyl-4[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridazin-4-yl)thiopropyl piperidine thyl piptridine 3

(3R,4R)+3-hydroxymethyl-4[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(pyridazin-4-yl)thio propyl]pipéridine (3R,4R)-3-hydroxymethyl-4[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)paopyl]-1-[3-phényl-prop-2-ynyl]-

pipéridine

35

WO 01/25227

PCT/FR00/02541

148

(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2-fluoro-phényl)prop-2-ynyl]-pipéridine (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluxro-phényl)-

(3R,4R)+3-hydraxyméthyl-4[3-(6-méthaxyquinolin-4-yl)propyy]-1-{3-(4-flucro-phźnyl)prop-2-yayl]-pipchidine prop-2-ynyl]-pipéridine (3R,4R)+3-trydroxymétry1-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy1]-1-{3-(2-ctyloro-phétry1)prop-2-ynyl]-pipéridine

(3R,4R)-3-trydroxymethyl-4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-chloro-phényl)prop-2-ynyl]-pipéridine 9

(3R,4R)-3-bydroxyméthy!-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-méthyl-phényl)-(3R,4R)+3-trydroxyméthy1-4[3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[3-(4-chloro-phény1)prop-2-yayl]-pipéridine

(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthyl-phényl)prop-2-yrryl}-pipéridine 15

(3R,4R)+3-bydroxyméthy1-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)jrropy1]-1-[3-(4-méthy1-phény1)prop-2-ynyl]-pipéridine prop-2-ymyl]-pipéridine

(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(6-methoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-[3-(2-trifluoromethyl-

(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(3-trifluoraméthylphényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine 20

(3R,4R)-3-hydraxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-trifluorométhylphényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine

(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(2-methoxy-phényl)prop-2-ynyl]-pipéridine 25

(3R,4R)+3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)pxopyl]-1-[3-(3-méthoxy-phényl)-(3R,4R)-3-bydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(4-méthoxy-phényl)prop-2-ynyl]-pipéridine

(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2prop-2-ynyl]-pipéridine 20

(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thian-3-yl)-prop-2ymyl]-pipéridine

(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thiazol-2-yl)-prop-2ynyl]-pipéridine 33

PCT/FR00/02541

149

(3R,4R)-3-bydroxymethyl-4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thiazol-4-yl)-prop-2vryl]-pipėridine (3R,4R)-3-tydroxyméthyl-4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(thiazol-5-yl)-prop-2ynyl}-pipéridine (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(oxazol-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine
(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(oxazol-4-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine
(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(oxazol-5-yl)-prop-2-(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(oxazol-5-yl)-prop-2-

ynyl}-pipéridine (3R,4R)-3-bydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-2-yl)-prop-2ynyl]-pipéridine

ខ្ព

(3RAR)-3-hydroxyméthyl 4-{13-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-{pyridin-3-yl}-prop-2ynyl}-pipéridine

(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-4-yl)-prop-2-yn/1-piperidine

(3R,4R)-3-hydroxymethyl 44[3-(6-methoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(pyrinidin-2-yl)-prop-2-ynyl}-piperidine

(3R,R)-3-hydroxymethyl 4-{3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(pyrazin-2-yl)-px0p-2-

ynyl]-pipéridine (3R,4R)-3-hydroxyméthyl 4-[3-(6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(pyridszin-3-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine

20

(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridazin-4-yl)-prop-2-ynyl]-piperidine

25 (3R,4R)-3-tydraxymétnyl-4-[3-(R,S)-tydraxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)pxopyl}-1-[2-phdnylthio-étnyl]pipéridine

(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-phénylthio-propyl]pipéndine

(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-30 fluorophdrylthio)éthyl]pipéridine

(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4[3(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-fluorophénythio)propyl]pipéridine

(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-y1)propy/]-1-{2-(3-fluxrophénylthio)ethyl]pipéridine

35 (3R,4R)-3-trydroxymethyl-4[3-(R,S)-trydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluorophdrythio)propyl]pipéridine

WO 01/25227

PCT/FR00/02541

150

(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-fluorophénylitio)éthyl]pipénidine

 $(3R_4R_1)\cdot 3\cdot 4y droxy methyl + \{3\cdot (R_5)\cdot by droxy\cdot 3\cdot (6\cdot methoxy quino lin\cdot 4\cdot yl) propyl \}\cdot 1\cdot [3\cdot (4\cdot b)\cdot (3R_4R_1)\cdot (3R_4R_2)\cdot (3R_4R_2$

(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-chlorophénylthio)éthyl]pipéridine

(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-chlorophénylthio)propyl]pipéridine

calcoxpans, nanojn vyzjypycznamo (3R,4R)-3-bydroxymetnyl-4 [3-(R,S)-bydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3chloroptenythio)ethyl]piperidine

ទ

(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-chlorophenylthio)propyl]pipetidine

(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-{2-(4-chlorophenythio)ethyl]pipëridine

15 (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-chlorophénylttio)propyl]pipéndine (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-chloroxyményl-4-(3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-chloroxyményl-4-(3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-chloroxyményl-4-(3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-chloroxyményl-4-(3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-chloroxyményl-4-(3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-chloroxyményl-4-(3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-chloroxyményl-4-(3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-chloroxyményl-4-(3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-chloroxyményl-4-(3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-chloroxyményl-4-(3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-chloroxyményl-4-(3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-chloroxyményl-4-(3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-chloroxyményl-4-(3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-chloroxyményl-4-(3-(R,S)-hydroxy-3-(R,S)-hydrox

méthylphénylttio)éthyl]papétidine (3R,4R)-3-bydroxyméthyl-4[3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(220 méthyhpánylttio)propyl/pipéridine (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-

méthytphénylthio)éthyl]pipéridine (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthytphénylthio)propyl]pipéridine

25 (3R,4R)-3-hydraxyméthyl-4-[3-(R,S)-hydraxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)prapyl]-1-[2-(4-méthylphénylthio)éthyl]pipéridine

(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-méthylphénylhio)propyl]-pipéndine

(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4(3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-30 trifluorométhylphénylthio)éthyl]pipéridine

(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4(3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(2-tifluorométhylphénylthio)propyl]pipénidne
(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4(3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(3-tifluorométhyl-4)-1-[2-(3-tifluorométhyl-4)-1-[2-(3-tifluorométhyl-4)]propyl}-1-[2-(3-tifluorométhyl-4)]propyl]-1-[2-(3-tifluorométhyl-4)]propyl]-1-[2-(3-tifluorométhyl-4)]propyl]-1-[2-(3-tifluorométhyl-4)]propyl]-1-[2-(3-tifluorométhyl-4)]propyl]-1-[2-(3-tifluorométhyl-4)]propyl]-1-[2-(3-tifluorométhyl-4)]propyl]-1-[2-(3-tifluorométhyl-4)]propyl]-1-[2-(3-tifluorométhyl-4)]propyl]-1-[2-(3-tifluorométhyl-4)]propyl]-1-[2-(3-tifluorométhyl-4)]propyl]-1-[2-(3-tifluorométhylporométhyl-4)]propyl]-1-[2-(3-tifluorométhylporométhylporométhylporométhylporométhylporométhylporométhylporométhylporométhylporométhylporométhylporomethylporométhylporométhylporométhylporométhylporometh

triflucrométhylpthénylthio)jethylpipéridine 35 (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3triflucrométhylpthénylthio)propyl]pipéridine

PCT/FR00/02541

151

(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4trifluorométhylphénylthio)éthyl]pipéridine (3R,4R)-3-bydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-[3-(4trifluorométhylpbénylthio)propyl]pipéridine

(3R,4R)-3-hydroxyméthy14-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-{2-(2-(3R,4R)+3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2methoxyphenylthio)ethyl]piperidine

(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)pxopyl]-1-[2-(3methoxyphénylthio)propyl]pipéridine methoxyphénytthio)éthyl]pipéridine

(3R,4R)-3-bydroxymetbyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3méthoxyphényithio)propyl]pipéridine

ព

(3R,4R)-3-hydroxymethy1-4[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[2-(4methoxyphenylthio)ethyl]piperidine

(3R,4R)-3-trychacymethyl-4-[3-(R,S)-trychacy-3-(6-methoxyquimolin-4-yl)prapyl]-1-[3-(4methoxyphénylthio)propyl]pipéridine 15

(3R,4R)+3-hydroxyméthyl-4[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-3-y1)thioéthy1]pipéridine

(3R,4R)-3-hydraxymethyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)mopyl]-1-[3-

(thien-3-yl)thiopropyl]pipéridine 20

(3R,4R)-3-hydraxymethyl-4{3-(R,S)-hydraxy-3-(6-methaxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(fur-2-yl)thioéthyl]pipéridine

(3R,4R)-3-hydraxyméthyl-4-[3-(R,S)-hydraxy-3-(6-méthaxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(fur-2-yl)thiopropyl]pipéridina (3R,4R)-3-hydraxymethyl4-[3-(R,S)-hydraxy-3-(6-methoxyquinolin4-yl)propyl}-1-{2-(fur-(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(fur-3-yl)thioéthyl]pipéridine 25

3-yl)thiopropyl]pipéridine

 $(3R_4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R_s)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-k]$

(thiszol-2-yl)thioéthyl]pipéridine 2

(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)pxopyl]-1-[3-(thiazol-2-yl)thiopropyl]pipchidin

(3R,4R)-3-trydroxyméthyl-4[3-(R,S)-trydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(oxazol-2-yl)thioéthyl]pipéridine (3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-[3-(oxazol-2-yl)thiopropyl]pipéridine 35

PCT/FR00/02541 WO 01/25227

152

(3R,4R)-3-trydraxymetnyl-4{3-(R,S)-trydraxy-3-(6-methoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-{2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine

(3R,4R)-3-bydroxymethyl-4(3-(R,S)-bydroxy-3-(6-methoxyquimolin-4-y1)propyl]-1-[3-(pyridin-2-yl)thiopropyl]pipéridine

(3R,4R)-3-bydroxyméthyl-4-{3-(R,S)-bydroxy-3-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(pyridin-3-yl)thioéthyl]pipéridine

(3R,4R)-3-bydraxyméthyl-4-(3-(R,S)-bydraxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-(3-(pyridin-3-yl)thiopropyl]pip¢ridine

(3R,4R)-3-hydraxyméthyl-4[3-(R,S)-hydraxy-3-(6-méthoxyquimalin-4-yl)prapyl]-1-[2-(pyridin-4-yl)thioéthyl]pipéridine

2

(3R,4R)-3-hydraxyméthyl-4 (3-(R,S)-hydraxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)prapyl]-1-[3-(pyridin-4-yl)thiopropyl]pipéridine

(3R,4R)+3-trydroxymethyl-4-[3-(R,S)-trydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-[2-(pyrimidin-2-yt)thioéthyt]pipéridin (3R,4R)+3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-2-yl)thiopropyl]piperidine 12

(3R,4R)-3-hydroxyméthy!-4[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[2-(pyrazin -2-yl)thioéthyl]pipéridine

(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-

(pyrazin-2-yl)thiopropyl]pipéridine 20

(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquimolin-4-y1)propyl]-1-[2-(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridazin-3-yl)thioéthyl]pipéridine

(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy/]-1-[2-(pyridazin-4-yl)thioéthyl]pipéridine 25

(pyrichazin-3-yl)thiopropyl]pipéridine

(3R,4R)-3-trydroxyméthyl-4{3-(R,S)-trydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl}-1-{3-(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridazin-4-yl)thiopropyl]pipéridine

phényl-prop-2-ynyl]-pipéridine 39

(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridin

(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)pxapyl]-1-[3-(3-(3R,4R)-3-trydraxymétry1-4{3-(R,S)-trydraxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)prapy1}-1-{3-(4fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine

fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine

32

(3R,4R)-3-hydraxyméthyl 4-[3-(R,S)-hydraxy-3-(6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(2-chloro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipétidine

(3R,4R)-3-trydraxyméthyl-4[3-(R,S)-trydraxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3chlaro-phányl)-prop-2-ynyl]-pipásidine

(3R,4R)-3-tsydoxyméthyl 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(4-chlaro-phényl)-prop-2-ynyl}-pipéndine (3R,4R)-3-hydroxyméthyl 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(2-méthyl-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéndine

(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-methyl-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéndine (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-

2

méthyl-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéndine (3R,4R)-3-trychoxyrméthyl-4-{3-(R,S)-hydroxy-3-{6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2trifluxrométhyl-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéndine

uninaraninaryi-paop 2.7119/11-pipeninine (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3milisammidthal-abbavl)-arra-2-small nispisidina

15

trifluctométryl-précyl-prop-2-ynyl]-pipéridine
(3R,4R)-3-hydroxymétryl-4[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-métroxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-

tilluarométhyl-phényl)-prop-2-ynyl}-pipéridine (3R,4R)-3-bydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyyl]-1-[3-(2-

20 methoxy-phéxy/)-prop-2-yny/}-pripéridine (3R,4R)-3-hydroxyméthy/4-(3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y/)propy/]-1-[3-(3-méthoxy-phéxy/)-prop-2-yny/}-pipéridine

(3R,4R)-3-tychoxymethyl-4[3-(R,S)-tychoxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-methoxy-pbdxyl)-prop-2-ynyl]-pipdridine

25 (3R,R)-3-hydroxymethyl-4(3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyqumolin-4-yl)propyl]-1-{3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipeidine

(3R,4R)-3-hydroxymédnyl-4{3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl}-1-{3-(thien-3-y1)-prop-2-ynyl}-pipteidine

(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-30 (thizzol-2-yl)-prop-2-ynyl]-piperidine (3R,4R)-3-hydroxymethyl-4[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-

(thiazol 4-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine (3R,4R)-3-hydroxyméthyl 4{3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-

(thiszol-5-yl)-prop-2-yra/J-pipéridine 35 (3R,4R)-3-bydroxyméthyl-4{3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-

(oxazol-2-y1)-prop-2-ynyl]-pipéridine

WO 01/25227

PCT/FR00/02541

154

(3R,4R)-3-tydroxymethyl-4{3-(R,S)-tydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(oxazol-4-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine (3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-(3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-(3-(ovazol-5-y1)-prop-2-ynyl]-pipéridine

(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4{3-(R,S)-bydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(pyridin-2-yl)-pxop-2-ynyl]-pipéridine (3R,4R)-3-bydroxymethyl-4{3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(pyridin-3-yl)-pxop-2-ynyl]-pipéridine

(3R,4R)-3-hydroxym4thyl-4[3-(R,S)-trydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyyl]-1-{3-10 (pynidin-4-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine

(3R,4R)-3-trydraxymethyl 4-[3-(R,S)-trydraxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(pyrimidin-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine

(3R,4R)-3-hydroxyméthyl 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(pynzin-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine

15 (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy/]-1-[3-(pyridæzin-3-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine

(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4 [3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridazin-4-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine

(3R,4R)-3-bydraxymethyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-

phénytthio-éthyl]pipéridine

20

(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4[3-(R,S)-fluxno-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-phenythio-propyl]piperidine

(3R,4R)-3-hydraxyméthyl-4-(3-(R,S)-fluaro-3-(6-méthaxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(2-fluarophénylthio)éthyl]pipéndine

25 (3R,4R)-3-hydroxymetnyl-4-(3-(R,S)-fluxno-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(2-fluxno-phenylthio)propyl]pipéridine

(3R,4R)-3-hydroxyméthyl 4-{13-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3-fluorophényltio)èthyl]pipéridine

fluorophénylthio)éthyllpipénidine
(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(4-

fluorophánylthio)propyl/pipáridine
35 (3R,4R)-3-hydroxymáthyl 4-{3-(R,S)-fluoro-3-{6-máthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-{2-chlorophánylthio}éthyl/pipáridine

PCT/FR00/02541

155

(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2chlorophénylthio)propyl]pipéridine

(3R,4R)-3-bydroxyméthyl-4-{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthóxyquinolin-4-yi)propyl}-1-{2-(3chlorophénylthio)éthyl]pipéridine

(3R,4R)-3-trydroxyméthyl 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)proxyyl]-1-[3-(3chlorophénylthio)propyl]pipéridine

(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4chlorophénylthio)éthyl]pipéridine

(3R,4R)-3-hydroxyméthyl 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-(3R,4R)-3-bydroxyméthyl-4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4chlorophénylthio)propyl]pipéridine

ទ

(3R,4R)+3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2méthylphénylthio)éthyl]pipéridine

(3R,4R)+3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquimolin-4-y1)propyl]-1-[2-(3méthylphénylthio)propyl]pipéridine méthylphénylthio)éthyl]pipéridine 12

(3R,4R)-3-bydroxymethyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(3méthylphénylthio)propyl]pipéridine

(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4méthylphénylthio)éthyl]pipéridine

20

(3R,4R)+3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-y1)propyyl}-1-[3-(4méthylphénylthio)propyl]pipéridine

(3R,4R)-3-trydraxymetryl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yi)propyl]-1-[2-(2-(3R,4R)+3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-[3-(2trifluctromethylphenylthio)ethyl]piperidine

trifluorométhylphénylthio)propyl]pipéridine 25

(3R,4R)+3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)pxopyl]+1-[2-(3trifluorométhytphénylthio)éthyl]pipéridine

(3R,4R)-3-hydroxymethy1-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[3-(3trifluorométhylphénylthio)propyl]pipéridine 30

(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yf)propyl]-1-[2-(4-(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)pnopyl]-1-[3-(4uissuccométhylphénytthio)éthyl]pipéridine

(3R,4R)-3-hydraxymethyl-4-[3-(R,S)-fluxro-3-(6-methaxyquinolin-4-yl)prapyl]-1-[2-(2trifluorométhylphénylthio)propyl]pipéridine methoxyphenylthio)ethyl]piperidine 32

PCT/FR00/02541 WO 01/25227

156

(3R,4R)-3-tydroxymethyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2méthoxyphénylthio)propyl]pipéridine (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-[2-(3methoxyphénylthio)éthyl]pipéridine (3R,4R)+3-trydroxyméthy1-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquimolin-4-y1)propy1]-1-[3-(3méthoxyphénylthio)propyl]pipéridine

(3R,4R)+3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)pxopyl]-1-[2-(4méthoxyphénylthio)éthyl]pipéridine

(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4méthoxyphénylthio)propyl]pipéridine 2

(3R,4R)-3-trydroxymethyl 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-3-yl)thioéthyl]pipéridine

(3R,4R)-3-trydroxymétryl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-[3-(thien-

3-yl)thiopropyl]pipéridine

(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[2-(fur-2yl)thioéthyl]pipéridine 12

(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(fur-2yl)thiopropyl]pipéridin

(3R,4R)+3-hydroxyméthy1-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[2-(fur-3yl)thioéthyl]pipéridine

2

(3R,4R)+3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(fur-3yl)thiopropyl]pipéridine (3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)prapyl]-1-[2-(thiazol-2-yl)thioéthyl]pipéridine (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thiazol-2-yl)thiopropyl]pipéridine 25

(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(oxazol-(3R,4R)+3-trychoxynnettryl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[3-(oxazol-2-yl)thioéthyl]pipéridine

(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-2-yl)thiopropyl]pipéridine 30

(pyridin-2-yl)thioethyl]piperidine

(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)pxopyl]-1-[3-(pyridin-2-yl)thiopxopyl]pipéridine (3R,4R)-3-hydroxymethyl-4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-3-yf)thioéthyf]pipéridine 35

(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-3-yf)thiopropyf]pipéridine

(3R,4R)-3-hydroxymethyl 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-4-yl)thioéthyl]pipéridin (3R,4R)-3-trydroxymethyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-4-yl)thiopropyl]pipéridine

(3R,4R)-3-hydraxymethyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyrimidin-2-yl)thioéthyl]pipéridine

(3R,4R)-3-hydraxyméthyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(pyrimidin-2-yl)thiopropyl]pipéridin

ទ

(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyyl]-1-[2-(pyrazin

(3R,4R)+3-trydroxyméthy1-4-{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquimolin-4-y1)propy1}-1-{3--2-yl)thioéthyl]pipéridine

(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyrazin-2-yl)thiopropyl]pipéridine 12

(3R,4R)-3-trydroxymethyl.4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyyl]-1-[3-(pyridazin-3-yl)thioéthyl]pipéridine

(3R,4R)+3-hydroxyméthy1-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[2-(pyridazin-3-yl)thiopropyl]pipéridine

(pyridazin-4-yl)thioéthyl]pipéridine 20

(3R,4R)-3-hydroxymethyl 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridazin-4-yl)thiopropyl]pipéridine (3R,4R)-3-hydroxymethyl 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin 4-y1)propyl]-1-[3-phenylprop-2-yayl]-pipéridine

(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-33

fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine

(3R,4R)-3-hydraxymethyl-4[3-(R,S)-fluaro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine

(3R,4R)-3-hydroxymethy14-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[3-(4fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine 30

(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-[3-(2chloro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine

(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[3-(3chloro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine

(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-{3-(4chloro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine 35

PCT/FR00/02541

158

(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(2méthyl-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine

(3R,4R)-3-tyydroxyméthyl-4 [3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3méthyl-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine

(3R,4R)-3-hydroxymethyl 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4méthyl-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine

(3R,4R)-3-trydroxymethyl-4-{3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)pxopyl]-1-[3-(2trifluorométhyl-phényl)-prop-2-ynyl}-pipéridine

(3R,4R)-3-trydroxymethyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3trifluctométhyl-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine

2

(3R,4R)+3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4trifluorométhyl-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine

(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2méthoxy-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine

(3R,4R)-3-trydroxymethyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3méthoxy-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine 15

(3R,4R)-3-trydroxymétry14-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy1]-1-[3-(4méthoxy-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine

(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)progyyl-1-[3-(thian-20

(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine

(3R,4R)-3-trydroxymétry1-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[3-(thiazol-3-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine 2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine

(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-fluaro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-[3-(thiazol-4-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine 22

(3R,4R)-3-trychoxyméthyl-4{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquimolin-4-yf)propyyl}-1-{3-(thiazol-5-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine

(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(oxazol-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine 39

(3R,4R)-3-bydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-fluoxo-3-(6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[3-(oxazol-4-yl)-prop-2-ynyl}-pipéridine

(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-{3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(oxazol-5-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine

(3R,4R)+3-hydroxyméthy1-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[3-(pyridin-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine 32

PCT/FR00/02541

159

(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)pxopyl]-1-{3-(pyridin-3-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine

(3R,4R)-3-tydroxyméthyl-4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-4-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine

5 (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4[3-(R,S)-flucro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrimidin-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine

(3R,4R)-3-trydroxyméthyl-4(3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(pynazin-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine

(3R4R)-3-trydroxymétryl-4(3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)pxopy1]-1-{3-(pyridazin-3-y1)-prop-2-yny1]-pipéridine

9

(3R4R)-3-bydroxymétnyl-4 [3-(RxS)-fituro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1 -[3-(pyridazin-4-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine

Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-fluoro-4-phénylbutyl] pipéridine-3-carboxylique

15 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénylthio) éthyl]pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-difluorophénylthio) propyl]pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R) 4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,5-difluorophénylthio) éthyl]pipéridine-3-carboxylique

20

Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,5-difluorophénylthio) propyl]pipéridine-3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,4,6-tétrafluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique

phénylthio)éthy]]pipéndine-3-carboxylique Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[3-(3-fluoro-5-

30 chlorophényithio)propyl]pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-trifluorométhoxy-phénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyi]-1-[3-(3-trifluorométhoxy phénylthio)propyl]pipéridine-3-carboxylique

35 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-cyanophénylthio) éthyl] pipéridine-3-carboxylique

WO 01/25227

PCT/FR00/02541

160

Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-cyanophénylthio) propyl]pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthy]] pipéridine-3-carboxylique

s Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-2-yl)thiopropyl] pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-fluoropyridin-2-yl)

Actue (3x,4x)-+[3-(0-metroxyquinoim-4-y)ptropyl]-1-[2-(3-fluoropyndin-2-y])
thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinoim-4-y)propyl]-[-[3-(3-fluoronyridin-2-y])

Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluoropyridin-2-yl)
thiopropyl]pipéridine-3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cycloheptylthio)éthyl]
pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(cycloheptylthio)propyl] pipéridine-3-carboxylique

15 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(tertbutylthio)éthyl] pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(tertbutylthio)propyl]

pipéridine-3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3-difluoro-phényl)-

20 prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,5-difluoro-phényl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-difluoro-phényl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylique

25 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,6-difluoro-phényl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-

prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylique
Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,6-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylique

30 phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-cyano-3-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-cyano-6-fluoro-phényl]-prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylique

35 Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-acétamido-5-fluoro-phényl]-prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-trifluorométhoxyphényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3fluoro-3-phénylpropyl]pipéridine-3-carboxylique Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3fluoro-4-phénylbutyl]pipéridine-3-carboxylique Acide 'n

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophenylthio)propyl]pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,5-difluorophénylthio)propyl]pipéridine-3-carboxylique (2,5-difluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique

2

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,4,6-tétrafluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,4,6-tétrafluorophénylthio)propyl]pipéridine-3-carboxylique 12

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-fluoro-5-chlorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(3-fluoro-5-chlorophénylthio)propyl]pipéridine-3-carboxylique (3-trifluorométhoxyphénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique 2

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-trifluorométhoxyphénylthio)propyl]pipéridine-3-carboxylique

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-cyanophénylthio)propyl]pipéridine-3-carboxylique (3-cyanophénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique Acide 33

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-fluoropyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique (pyridin-2-yl)thiopropyl]pipéridine-3-carboxylique Acide 39

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluoropyridin-2-yl)thiopropyl]pipéridine-3-carboxylique Acide 35

(cycloheptylthio)propyl]pipéridine-3-carboxylique

WO 01/25227

PCT/FR00/02541

162

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(tertbutylthio)propyl]pipéridine-3-carboxylique (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylique Acide

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-bydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-cyano-3-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylique (2,3,6-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxyliqu Acide

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3cyano-6-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylique Acide ន

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3acétamido-5-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylique Acide Acide

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3trifluorométhoxy-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylique fluoro-3-phénylpropyl]pipéridine-3-carboxylique Acide

13

(3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4fluoro-4-phénylbutyl]pipéridine-3-carboxylique Acide

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique Acide 20

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénylthio)propyl]pipéridine-3-carboxylique (2,5-difluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique Acide Acide

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,4,6-tetrafluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique (2,5-difluorophénylthio)propyl]pipéridine-3-carboxylique Acide Acide 35

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-(2,3,4,6-tétrafluorophénylthio)propyl]pipéridine-3-carboxylique fluoro-5-chlorophénylthio)propyl]pipéridine-3-carboxylique fluoro-5-chlorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique Acide 3

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3rifluorométhoxyphénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique 35

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3tristuoromethoxyphenylthio)propyl]piperidine-3-carboxylique cyanophénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-(3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2cyanophénylthio)propyl]pipéridine-3-carboxylique (pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique Acide

ß

(3R,4R) 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propys]-1-[3-(pyridin-2-yf)thiopropyl]pipéridine-3-carboxylique Acide 2

Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3fluoropyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-. (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(cycloheptylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique Acide Acide 15

fluoropyridin-2-yl)thiopropyl]pipéridine-3-carboxylique

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cycloheptylthio)propyl]pipéridine-3-carboxylique Acide

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(tertbutyltbio)propyl]pipéridine-3-carboxylique (tertbutylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique Acide Acide 20

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,5-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylique (3,5-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylique (2,3-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylique Acide Acide 23

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylique (2,6-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylique Acide Acide 30

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-(2,3,6-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylique Acide 35

cyano-3-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylique

WO 01/25227

PCT/FR00/02541

164

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3cyano-6-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylique

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2acétamido-5-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylique Acide

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3R,4R)-4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-fluoro-3trifluorométhoxy-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylique phénylpropyl]pipéridine-3-acétique Acide

(3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-fluoro-4phénylbutyl]pipéridine-3-acétique Acide 2

(3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique Acide

(3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-difluorophénylthio)propyl]pipéridine-3-acétique Acide

(3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,5-difluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique Acide 13

(3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,5-difluorophénylthio)propyl]pipéridine-3-acétique Acide

(3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,4,6-tétrafluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique Acide 20

(3R,4R)-4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,4,6-tetra-Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-fluoro-5-chlorofluorophénylthio)propyl]pipéridine-3-acétique phénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R)-4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluaro-5-chloro-(3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-trifluorophénylthio)propyl]pipéridine-3-acétique Acide 25

(3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-trifluoro-(3R,4R)-4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-cyanophénylméthoxyphénylthio)propyl]pipéridine-3-acétique méthoxyphénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique Acide

8

(3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-cyanophénylthio)propyl]pipéridine-3-acétique thio)éthyl]pipéridine-3-acétique Acide

Acide (3R,4R)-4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thio ethyl]piperidine-3-acetique 35

165

Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-2-yl)thiopropyl]pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-fluoropyridin-2yl)thio-éthyl]pipéridine-3-acétique

(3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluoropyridin-2-(3R,4R)-4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cycloheptylyl)thio-propyl]pipéridine-3-acétique Acide

(3R,4R)-4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(cycloheptylthio)ethyl]piperidine-3-acetique Acide

thio)propyl]pipéridine-3-acétique

2

(3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yi)propyl]-1-[2-(tertbutylthio) thyl] piptridine-3-actique Acide

(3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(tertbutylthio)propyl]pipéridine-3-acétique Acide

(3R,4R)-4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3-difluoro-phényl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-acétique Acide 13

(3R,4R)-4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,5-difluoro-phényl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-acétique Acide

Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-(3R,4R)-4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,6-difluoro-phenyl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-acétique prop-2-ynyl]pipéridine-3-acétique Acide

20

Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,6-trifluoro-phényl)-

(3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-cyano-3-fluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-3-acétique prop-2-ynyl]pipéridine-3-acétique Acide 25

Acide (3R,4R)-4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-cyano-6-fluoro-phényl)-(3R,4R)-4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-acetamido-5-fluoroprop-2-ynyl]pipéridine-3-acétique Acide

(3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-trifluorométhoxyphényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-3-acétique Acide 33

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-fluoropbényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-3-acétique 3-phénylpropyl]pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-fluoro-4-phénylbutyl]pipéridine-3-acétique 35

WO 01/25227

PCT/FR00/02541

166

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5difluorophénylthio)propyl]pipéridine-3-acétique

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,5-(3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,5difluorophénylthio)propyl]pipéridine-3-acétique difluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique Acide Acide

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,4,6-tétrafluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique Acide

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-(3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,4,6-tétrafluorophénylthio)propyl]pipéridine-3-acétique Acide Acide 9

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3fluoro-5-chlorophénylthio)propyl]pipéridine-3-acétique Acide 15

fluoro-5-chlorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3trifluorométhoxyphénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique Acide

Acide

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-(3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3trifluorométhoxyphénylthio)propyl]pipéridine-3-acétique cyanophénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique Acide 20

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3cyanophénylthio)propyl]pipéridine-3-acétique Acide

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thiopropyl]pipéridine-3-acétique (pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique Acide Acide 32

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-(3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3fluoropyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique Acide

30

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2fluoropyridin-2-yl)thiopropyl]pipéridine-3-acétiqu (cycloheptylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique Acide

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(cycloheptylthio)propyl]pipéridine-3-acétique 35

167

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(terbutylthio)ethyl]pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(terbutylthio)propyl]pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[3-(2,3-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-3-acétique
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[3-(2,5-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-3-acétique

difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-3-acétique
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,6-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-3-acétique

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-

Acide

ខ្ព

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trilluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéndine-3-acétique

15 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,6-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-cyano-3-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-cyano-20 6-fluoro-phényl]-prop-2-ynyl]pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-acetamido-5-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-3-acetique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-bydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-tifluoromethoxy-phenyl)-prop-2-ynyl]pipéridine-3-acétique acétique 3-acétique (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-fluoro-3-

phénylpropyl[pipéridine-3-acétique
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-fluoro-4-phénylbutyl]pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-

3

difluorophénylthio)propy]]pipéridine-3-acétique Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y])propy]]-1-[2-(2,5difluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique

35 Acide (3R,4R)-4-{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,5-difluorophénylthio)propyl]pipéridine-3-acétique

WO 01/25227 PCT/FR00/02541

168

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyı]-1-[2-(2,3,4,6-tetrafluorophényllhio)éthyl]pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,4,6-tétrafluorophénylthio)propyl]pipéridine-3-acétique

s Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-fluoro-5-chlorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluoro-5-chlorophénylthio)propyl]pipéridine-3-acétique
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-

trifluorométhoxyphénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-trifluorométhoxyphénylthio)propyl]pipéridine-3-acétique

9

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-cyanophénylthio)ethyl]pipéridine-3-acétique

15 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-cyanophénylthio)propyl]pipéndine-3-acétique Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-

2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-filuoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-

20 2-yl)thiopropyl]pipéridine-3-acétique Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-fluoropyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluoropyridin-2-yl)thiopropyl]pipéridine-3-acétique

25 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cycloheptylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(cycloheptylthio)propyl]pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-y])propyl]-1-[2-30 (tertbutylthio)ethyl]piperidine-3-acetique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(tertbutylthio)propyl]pipéridine-3-acétique
Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-3-

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-y])propyl]-1-[3-(2,3-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-3-acétique

35 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,5-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-3-acétique

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-3-acétiqu

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)ptopyl]-1-[3-(2,6difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-3-acétique

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,6trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-3-acétique trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-3-acétique Acide

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-cyano-3-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-3-acétique

ព

Acide (3R,4R)-4[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-cyano-6-(3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-3-acétique Acide

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-trifluoroacétamido-5-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-3-acétique méthoxy-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-3-acétique 5

(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénylthio)éthyl]pipéridine

(3R,4R)-3-bydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-difluorophénylthio)propyl]pipéridine

2

(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,5-difluoro-(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,5-difluorophénylthio)éthyl]pipéridine

(3R,4R)-3-bydroxymethyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,4,6phénylthio)propyl]pipéridine

(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,4,6tétrafluorophénylthio)éthyl]pipéridine 32

(3R,4R)-3-bydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-fluoro-5tétrafluorophénylthio)propyl]pipéridine chlorophénylthio)éthyl]pipéridine

30

(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluoro-5chlorophénylthio)propyl]pipéridine

(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-trifluorométhoxyphénylthio)éthyl]pipéridine

(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-trifluorométhoxyphénylthio)propyl]pipéridine 35

PCT/FR00/02541 WO 01/25227

170

(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-cyanophénylthio)éthyl]pipéridine

(3R,4R)-3-hydroxymétbyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-cyanophenylthio)propyl]piperidine

(3R,4R)-3-bydroxymethyl-4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl) thio ethyl piperidine

(3R,4R)-3-bydroxyméthyl-4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(pyridin-2-yl) thiopropyl]pipéridine

(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-fluoropyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine

(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluoropyridin-2-yl)thiopropyl]pipéridine

9

(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cycloheptylthio)éthyl]pipéridine

(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(cycloheptylthio)propyl]pipéridine 13

(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(tertbutylthio)ethyl]piperidine

(3R,4R)-3-bydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(tertbutyl-

thio)propyl]pipéridine 30

(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(2,3-difluoro-(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,5-difluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridine

(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-difluoro-(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,6-difluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridine 25

phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine

(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine

trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine 30

(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,6trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin

(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-cyano-3-(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-cyano-6fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine

fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine

35

PCT/FR00/02541

171

(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-acetamido-5fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine

(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3trifluorométhoxy-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine

(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénylthio)éthyl]pipéridin (3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3.6.3.5-difluorophénylthio)propy]]pipéridine

(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,5-difluorophénylthio)éthyl]pipéridine 2

(3R,4R)-3-hydroxymethyl 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,5-difluorophénylthio)propy}]pipéridine

(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,4,6-tétrafluorophénylthio)éthyl]pipéridine

(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-15

(3R,4R)-3-bydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,4,6-tétrafluorophénylthio)propyl]pipéridine

(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-20

[2-(3-fluoro-5-chlorophénylthio)éthyl]pipéridine

[3-(3-fluoro-5-chlorophénylthio)propyl]pipéridine

(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-trifluorométhoxyphénylthio)éthyl]pipéridine

(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-trifluorométhoxyphénylthio)propyl]pipéridine 32

(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-cyanophénylthio)éthyl]pipéridine

(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-cyanophénylthio)propyl]pipéridine [2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine

8

(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-2-yl)thiopropyl]pipéridin

(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluoropyridin-2-yl)thiopropyl]pipéridine 35

[2-(3-fluoropyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine

WO 01/25227

PCT/FR00/02541

172

(3R,4R)-3-bydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cycloheptylthio)éthyl]pipéridine

(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]}-1-[3-(cycloheptylthio)propyl]pipéridine (3R,4R)-3-bydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(tertbutylthio)éthyl]pipéridine

(3R,4R)-3-bydroxymethyl-4-[3-(R,S)-bydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(tertbutylthio)propyl]pipéridine

(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-

[3-(2,3-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine 2

(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,5-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine

(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine

(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,6-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridir 15

(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-

(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine

(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-cyano-3-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine [3-(2,3,6-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine 20

(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-cyano-6-fluoro-phényl]-prop-2-ynyl]pipéridine

(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-acetamido-5-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine 25

(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-trifluorométhoxy-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine

(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-difluorophénylthio)propyl]pipéridine [2-(3,5-difluorophénylthio)éthyl]pipéridine 30

(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,5-difluorophénylthio)éthyl]pipéridine

(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,5-difluorophénylthio)propyl]pipéridine 35

PCT/FR00/02541

173

(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,4,6-tétrafluorophénylthio)éthyl]pipéridine

(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,4,6-tétrafluorophénylthio)propyl]pipéridine

(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(3-fluoro-5-chlorophénylthio)éthyl]pipéridine S

(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1.

[3-(3-fluoro-5-chlorophénylthio)propyl]pipéridine

(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-

2

(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-trifluorométhoxyphénylthio)éthyl]pipéridine

[3-(3-trifluorométhoxyphénylthio)propy]]pipéridine

(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-cyanophénylthio)éthyl]pipéridine (3R,4R)-3-bydroxymethyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-12

(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-cyanophénylthio)propyl]pipéridine [2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine

(3R,4R)-3-bydroxymethyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-

[3-(pyridin-2-yl)thiopropyl]pipéridine

8

(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-fluoropyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine

(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluoropyridin-2-yl)thiopropyl]pipéridine

(3R,4R)-3-bydroxymethyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cycloheptylthio)éthyl]pipéridine . 52

(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(cycloheptylthio)propyl]pipéridine

(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-

[2-(tertbutylthio)éthyl]pipéridine 8

(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(tertbutylthio)propyl]pipéridine

(3R,4R)-3-bydroxyméthy! 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy!]-1-[3-(2,3-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine

(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,5-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine 35

WO 01/25227

PCT/FR00/02541

174

(3R,4R)-3-bydroxymétbyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3.(3,5-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine

(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,6-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine

(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-

(3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine [3-(2,3,6-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine

(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-

[3-(2-cyano-3-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine

10

(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-cyano-6-fluoro-phényl]-prop-2-ynyl]pipéridine

(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-acétamido-5-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine

(3R,4R)-3-hydroxymethyl-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-trifluorométhoxy-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine 15

(3R,4R)-4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(6-fluoropyridin-2yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique Acide

(3R,4R)-4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(6-fluoropyridin-2-Acide

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(6fluoropyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique yl)thiopropyl]pipéridine-3-carboxylique Acide 20

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(6fluoropyridin-2-yl)thiopropyl]pipéridine-3-carboxylique Acide

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(6-(3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(6fluoropyridin-2-yl)thiopropyl]pip¢ridine-3-carboxylique fluoropyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique Acide Acide 25

(3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(6-fluoropyridin-2yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique Acide 8

(3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(6-fluoropyridin-2-Acide

yl)thiopropyl]pipéridine-3-acétique

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(6fluoropyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique Acide

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(6fluoropyridin-2-yl)thiopropyl]pipéridine-3-acétique 35

PCT/FR00/02541

7.

175

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin 4-yl)propyı]-1-[2-(6-fluoropyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[3-(6-fluoropyridin-2-yl)thiopropy]pipéridine-3-acétique

Les exemples suivants donnés à titre non limitatif illustrent la présente invention.

Exemple 1

Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-phénylpropyl) pipéridine-3-carboxylique

Un melange de 0,2 g de (3R,4R)-4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-phénylpropyl) pipéridine-3-carboxylate de 3-phénylpropyle, 3 cm² de dioxanne et 1 cm² de soude aqueuse normale est porté à 60°C, sous agitation, pendant 16 heures. Après refroidissement du mélange réactionnel et dilution par 25 cm² d'eau, on extrait 3 fois par 20 cm² d'éther. Les phases éthérées réunies sont lavées 3 fois par 10 cm² d'eau. Après séchage de la solution éthérée sur sulfate de magnésium, en présence de charbon animal, puis filtration sur papier, on mélangee sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 25°C. On obtient 0,060 g d'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-phénylpropyl)pipéridine-3-carboxylique sous forme d'une laque incolore.

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₂),SO d6, δ en ppm): de 1,35 à 1,95 (mt: 9H); 2,30 (t large, J = 11 Hz: 1H); 2,38 (d large, J = 11 Hz: 1H); de 2,45 à 2,65 (mt: 3H); 2,60 (t, J = 7,5 Hz: 2H); 2,90 (mf: 1H); de 2,95 à 3,15 (mf: 3H); 3,95 (s: 3H); de 7,15 à 7,25 (mt: 3H); de 7,35 (mt: 3H); de 7,15 à 7,25 (mt: 3H); de 7,35 (mt: 3H);

(3R,4R)-4-[3-(6-méthozyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-phénylpropyl)pipéridine-3-25 carboxylate de 3-phénylpropyle A une solution de 0,91 g de chlorhydrate d'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylique dans 20 cm³ de diméthylfornamide anhydre, on ajoute sous agitation, à une température voisine de 25°C, 1,75 g de carbonate de potassium, puis 1,15 cm² de 1-bromo phénylpropane. La suspension est amenée à une température voisine de 60°C pendant 17 heures. Après refroidissement, le mélange est versé sur 200 cm³ d'eau, extrait par 3 fois 30 cm³ d'éther. Les extraits éthérés

3

WO 01/25227

PCT/FR00/02541

176

d'acide chlorhydrique aqueux normal, et 2 fois par 20 cm² d'acide chlorhydrique aqueux normal, et 2 fois par 20 cm² d'acid. Les extraits aqueux réunis sont rendus alcalins par addition d'hydrogénocarbonate de sodium solide. Après extraction par 3 fois 20 cm² d'éther et lavage des extraits éthérés par 3 fois 20 cm² d'éther et lavage des extraits éthérés par 3 fois 20 cm² d'eau, on sèche sur sulfate de magnésium en présence de 0,1 g de charbon animal. Après filtration sur papier, puis concentration sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 30°C, on obtient 0,84 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-phénylpropyl)pipéridine-3-carboxylate de 3-phényl propyle, sous forme d'huile de couleur brun-clair.

 Le chlorhydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]pipéridine-3-carboxylique peut être préparé de la manière suivante : 8,8 g de d'acide (3R,4R)-1-benzoyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylique sont chauffés, sous agitation, dans 200 cm² d'acide chlorhydrique aqueux 5N, à une température voisine de 100°C pendant 48 heures. Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 50°C. Le résidu est repris par 100 cm² d'acétone. Le mélange est concentré sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 60°C. Cette opération est répétée deux fois supplémentaires. Le résidu est enfin triunt dans 100 cm² d'acétone, jusqu'à cristallisation. Après filtration des cristaux, et séchage au dessicateur sous pression réduite (10 kPa), on obtient 7,2 g de chlorhydrate d'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylique, sous forme d'un solide beige fondant aux environs de 270°C (fusion pâteuse).

L'acide (3R,4R)-1-benzoyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylique peut être préparé de la manière suivante :

25 g de (3R,4R)-1-benzoyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-3-vinyl pipéridine sont dissous dans un mélange de 250 cm² de tétrachlorure de carbone et 250 cm² d'acétonitrile. 51,3 g de métapériodate de sodium en solution dans 325 cm² d'eau sont ajoutés à une température voisine de 20°C, sous bonne agitation, puis 0,27 g de trichlorure de ruthénium hydrate. La réaction, légèrement exothermique, est maintenue au voisinage de 30°C pendant 15 minutes après l'addition des réactifs. Le mélange est agité 2 heures à température ambiante. La suspension obtenue est filtrée, l'insoluble lavé par 5 fois 80 cm² de dichlorométhane. Après agitation du filtrat, la

phase organique est décantée, la phase aqueuse saturée par du chlorure de sodium,

PCT/FR00/02541

177

puis extraite par deux portions supplémentaires de 300 cm², de diohlorométhane. Les extraits organiques réunis sont lavés à l'eau (3 fois 200 cm², séchés sur sulfate de magnésium, filtrés sur papier, puis concentrés sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C. On obtient 23,2 g d'une huile que l'on purifie par chromatographie, à pression atmosphérique, sur gel de silice (granulométrie 20-45 µ; diamètre 6,5 cm; hauteur 30 cm), en éluant par un mélange de dichlorométhaneméthanol (9773 en volumes), et en recueillant des fractions de 400 cm². Les fractions 4 à 8 sont réunies, puis concentrées sous pression réduite (5 kPa). On obtient 11,8 g d'une huile brune. Celle-ci est dissoute dans 60 cm² d'acétonitrile portes au reflux pendant quelques minutes en présence de 0,5 g de charbon animal. Après filtrátion, la solution obtenue est refroidie. Le produit qui a cristallisé est essort, lavé par 2 fois 10 cm² d'acétonitrile. Le solide est séché au dessicateur sous vide potassique (10 kPa). On obtient 8,8 g d'acide (3R,4R)-1-benzoyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylique sous forme d'un solide beige fondant à 160°C.

2

15 La (3R,4R)-1-benzoyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-3-vinylpipéridine peut être préparée de la manière suivante :

A une solution agitée de 20,8 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-3vinylpipéridine dans 270 cm² de chloroforme, on ajoute 18,4 cm² de triéthylamine,
puis, en 1 heure, une solution de 7,2 cm² de chlorure de benzoyle dans 50 cm² de
chloroforme. Après 1 heure 30 minutes d'agitation du mélange à une température
voisine de 20°C, 100 cm² d'eau distillée sont ajoutés au mélange réactionnel. La
phase chloroformique est décantée, lavée par 2 fois 100 cm² d'eau, puis séchée sur
sulfate de magnésium. Après filtration sur papier, la solution chloroformique est
concentrée sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C. On
obtient 25 g de (3R,4R)-1-benzoyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-3vinylpipéridine, sous forme d'huile brune.

La (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-3-vinylpipéridine peut être obtenue par application de la méthode décrite dans la demande de brevet FR 2354771.

30 Exemple 2

Dichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thlén-2-yl)prop-2-ynyl)]pipéridine-3-carboxylique

WO 01/25227 PCT/FR00/02541

178

A une solution de 0,185 g d'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(prop-2-ynyl)pipéridine-3-carboxylique dans 4 cm² de diméthylformamide anhydre, on ajoute sous agitation 0,057 cm² de 2-iodothiophène et 1,42 cm² de triéthylamine. d'acétate d'éthyle et 75 cm² d'eau sont ajoutés au mélange réactionnel. Après agitation du mélange, la phase aqueuse est décantée, puis neutralisée à pH 6 par addition d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 0,1N. La phase aqueuse est extraite par 50 cm² d'acétate d'éthyle; l'extrait est lavé par 2 fois 75 cm² d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. La solution organique est séchée sur sustate de magnésium, filtrée, puis mélangée sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C. On obtient 0,090 g d'une huile de couleur jaune que l'on purifie par chromatographie sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 μ; diamètre 1 cm; hauteur 30 cm), en éluant, sous une pression de 50 kPa puis 0,038 g de tétrakis (triphénylphosphine) palladium et 0,019 g d'iodure cuivreux. La solution est agitée pendant 20 heures à une température voisine de 20°C. 75 cm² · vo 2

d'azote, par un mélange dichlorométhano-méthanol (92/8 en volumes), et en recueillant des fractions de 50 cm². Les fractions 12 à 15 sont réunies, concentrées sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C. L'huile obtenue est reprise par 1 cm² de dioxanne chlorhydrique 4N. Après concentration dans les mêmes conditions que précédemment, et reprise du résidu dans 10 cm² d'éther diéthylique, on recueille après filtration, 0,030 g de dichlorhydrate d'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thién-2-yl)prop-2-ynyl)]pipéridine-3-carboxylique, sous forme d'un solide blanc.

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₁₎,SO d6, δ en ppm): de 1,15 à 2,10 et de 3,00 à 3,65 (mts: 14H); 3,98 (s: 3H); de 4,25 à 4,55 (mf: 2H); 7,16 (dd, J = 5 et 3 Hz: 1H); de 7,40 à 7,60 (mt: 4H); 7,75 (d large, J = 5 Hz: 1H); 7,96 (mt: 1H); 8,79 (mt: 1H); de 10,50 à 10,70 (mf étalé: 1H); de 12,85 à 13,15 (mf étalé: 1H).

25

L'scide (3R,4R)-4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(prop-2-ynyl)pipéridine-3-carboxylique peut être préparé de la manière suivante :

0,3 g de (3R,4R)-4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-(prop-2-ynyl)pipéridine-3-carboxylate de (prop-2-ynyle) dans 3 cm² de dioxanne et 1,48 cm² de soude N sont chauffès, sous agitation, à une température voisine de 70°C pendant 17 heures. Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 50°C. Au résidu solide obtemu, on ajoute 1,48 cm² d'acide chlorhydrique aqueux normal, puis 10 cm² d'eau. La solution obtenue est extraite par 5 fois 20 cm² de dichlorométhane. Les extraits organiques sont réunis, puis concentrés sous

PCT/FR00/02541

179

pression réduite (5 kPa). On obtient 0,189 g d'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(prop-2-ynyl)pipéridine-3-carboxylique, sous forme d'une meringue de couleur blanche.

Le (3R,4R)-4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(prop-2-ynyl)pipéridine-3-carboxylate de -prop-2-ynyle peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 0,835 g de chlorhydrate d'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-y])propyl]pipéridine-3-carboxylique, dans 15 cm² de diméthylformamide anhydre, on ajoute 0,95 g de carbonate de polassium, puis 0,36 cm² de bromure de propargyle. Le mélange est agité sous atmosphère d'azote, à une température voisine de 70°C pendant 18 heures. On ajoute au mélange réactionnel 100 cm² d'acétate d'éthyle et 100 cm² d'acu distillée. La phase organique est décantée, puis lavée par 5 fois 40 cm² d'eau, et 2 fois 50 cm² d'une solution saturée de chlorure de sodium. La solution organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, puis mélangée sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C, jusqu'à concentration maximum. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur une colonne de gel de silice (gramulométrie 20-45 µ; diamètre 2 cm; hauteur 40 cm), en éluant, sous une pression d'azote de 50 kPa, par de l'acétate d'éthyle, et en recueillant des fractions de 50 cm². Les fractions 17 à 21 sont réunies, concentrées sous pression réduite (5 kPa), à une température de 40°C. On obtient 0,300 g de (3R,4R)-4-[3-(6-methoxyquinolin-4y)]propyl}-1-[prop-2-ynyl)-3-pipéridinecarboxylate de prop-2-ynyle, sous forme

12

9

Le chlorhydrate d'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]pipéridine-3carboxylique peut être obtenu comme décrit dans l'exemple 1

d'une huile de couleur jaune.

20

Exemple 3

25 Diblorbydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-fluorophépylthio)-2-éthyl]pipéridine-3-carboxylique

Un mélange de 0,54 g de (3R,4R)-4-[3-(6-métboxyquinolin-4-yi)propyl]-1-[2-(3-fluorophénylthio)-2-éthyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 4 cm³ de méthanol et 0,8 cm³ de soude aqueuse 5N est chauffé sous agitation à 60°C pendant 20 heures. Après mélange des solvants sous pression réduite (5 kPa), à une

meutanoi et 0,0 cm de soude equeuse 3N est chaurte sous agutanon a ou °C, pertuant 30 20 heures. Après mélange des solvants sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C, le résidu obtenu est repris dans 10 cm² d'eau, puis acidifié par 0,4 cm² d'acide chlorhydrique concentré. La solution est mélangée dans les mêmes conditions, puis le résidu obtenu est trituré dans un mélange de

WO 01/25227

PCT/PR00/02541

180

dichlorométhane-méthanol (90/10 en volumes). L'insoluble est filtré, lavé par 5 cm de dichlorométhane. Le filtrat est séché sur sulfate de sodium, puis concentré sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C. Le résidu est trituré dans 10 cm² d'éther diisopropylique, puis additionné, sous agitation, de 1 cm² d'éther diisopropylique, DN. Les cristaux sont séparés par filtration, puis lavés

- diisopropylique chlorhydrique 5N. Les cristaux sont séparés par filtration, puis lavés par 2 fois 5 cm² d'éther diisopropylique. Après séchage à l'air, on obtient 0,45 g de dichlorhydrate d'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-fluoro phénylthio)-2-éthyl]pipéridine-3-carboxylique_sous forme d'un solide amorphe de couleur jaune-pâle fondant au voisinage de 140°C en devenant pâteux.
- 10 Spectre infra rouge (KBr): 3058 et 3012 cm⁻¹ (v CH aromatiques); 2935 et 2862 cm⁻¹ (v CH₂); 3000 et 2750 cm⁻¹ (v OH acide); 2800 et 1900 cm⁻¹ (v N'H (sel d'amine tertiaire + sel de quinoline)); 1719 cm⁻¹ (v C=O acide); 1618;1600;1578;1541 et1496 cm⁻¹ (v C=C noyaux aromatiques); 1274 cm⁻¹ (v C-O acide); 1251 et 1216 cm⁻¹ (v_a C-O éther); 1021 cm⁻¹ (v_a C-O éther + n C-O alocod); 847 cm⁻¹ (γ CH quinoline 4-6 disubstituée); 781 et 729 cm⁻¹ (γ CH phényl 1-3

Spectre de masse (IE - m/z): =482 (M'); 438 (M-CO₂)'; 341 (M-C,H₆SF)' pic de base; 297; 341 (M-CO₂)'; 186 (C,H₁NO); 128 (C,H₅SF); 36 (HCl')

disubstitué).

Le (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-fluorophénylthio)-2-éthyl]
20 pipéridine-3-carboxylate de méthyle peut être préparé de la manière suivante :

En opérant par analogie avec l'exemple 4 ci-après, mais à partir de chlorhydrate du (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle et de 2-bromo-1-(3-fluorophényl)thioéthane, on obtient 0,55 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(3-fluorophénylthio)-2-éthyl]pipéridine-3-

25 carboxylate de méthyle, sous forme d'une huile visqueuse de couleur jaune.

Spectre infra rouge (CCl₂)2949 cm⁻¹ vCH aliphatiques ;1737 cm⁻¹ vC=O ;1227 cm⁻¹ v C-O éther ;845 cm⁻¹ γCH quinoline.

Le chlorhydrate de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle a été préparé dans les conditions de l'exemple 6.

Exemple 4

30

Acide (3R,4R)-4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(phénylthioéthyl)} pipéridine-3-carboxylique

181

Une suspension de 0,7 g de (3R,4R)-4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(phénylthioéthyl)]pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 5 cm² de méthanol additionnés de 2,9 cm² de soude aqueuse N est agitée pendant 2 heures à une température voisine de 80°C. La solution obtenue est neutralisée par 0,18 cm² d'acide acétique, puis mélangée sous pression réduite (5 KPa), à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie à pression atmosphérique sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-63 µ; diamètre 3 cm; hauteur 20 cm), en éluant par un mélange de dichlorométhane-éthanol (90/10 en volumes), et en recueillant des fractions de 20 cm². Les fractions 21 à 52 sont réunies, concentrées sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C. On obtient 0,53 g d'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(phénylthioethyl)] pipéridine-3-carboxylique, sous forme d'une huile de couleur beige.

ខ្ព

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD_{J),S}O d6, δ en ppm): de 1,35 à 1,95 (mt: 7H); 2,28 (t large, J = 10,5 Hz: 1H); 2,43 (d large, J = 10,5 Hz: 1H); 2,59 (mt: 1H); 2,64 (t, J = 7 Hz: 2H); 2,77 (mf: 1H); 2,93 (mf: 1H); 3,03 (mt: 2H); 3,13 (mt: 2H); 3,95 (s: 3H); 7,21 (tt, J = 7,5 et 2 Hz: 1H); de 7,25 à 7,45 (mt: 7H); 7,93 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,63 (d, J = 4,5 Hz: 1H).

13

Le (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2-phénylthioéthyl)]pipéridine-3-carboxylate de méthyle peut être préparé de la manière suivante :

carboxylate de méthyle 1 g de carbonate de potassium sont agités à une température voisine de 20°C dans 100 cm³ d'acétonitrile pendant 20 minutes. Après addition de d'acétonitrile, le mélange est chauffé à une température voisine de 60°C pendant 5 heures. Après addition de 20 cm² de diméthylformamide et 0,61 g supplémentaire de 2-bromo-1-phénylthioéthane, le chauffage est maintenu encore 8 heures 30 minutes. Après refroidissement, le mélange réactionnel est filtré; la solution obtenue est concentrée sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 70°C. Le résidu est repris dans 50 cm3 d'éthanol, puis concentré à nouveau dans les mêmes conditions que ci-dessus. Le résidu est dilué par 30 cm² d'eau, puis extrait par 3 fois 20 cm² de dichlorométhane. Les extraits réunis sont séchés sur sulfate de magnésium, concentrés sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C. On obtient 1 g d'une huile que l'on purifie par chromatographie à pression atmosphérique sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-63 µ; diamètre 1 g de chlorhydrate de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-0,61 g de 2-bromo-1-phénylthioéthane préalablement dissous dans 5 cm³ 20 25 30

WO 01/25227 PCT/PR09/02541

182

3,5 cm; hauteur 20 cm), en éluant par un mélange de dichlorométhane-éthanol (90/10 en volumes), et en recueillant des fractions de 25 cm². Les fractions 15 à 26 sont réunies, puis concentrées sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C. On obtient 0,79 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2-phénylthioéthyl)pipéridine-3-carboxylate de méthyle, sous forme d'une huile de couleur jaune.

Le chlorhydrate de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle peut être préparé dans les conditions de l'exemple 6.

Exemple 5

10 Dichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolia-4yl)propylj-1-(3-phénylpropyl)pípéridine-3-carboxylique Un mélange composé de 0,5 g de (3R,4R).4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-phénylpropyl)pipéridine-3-carboxylate de méthyle, 0,8 cm² de soude 5 N et 5 cm² de méthanol est agité à 70°C pendant 3 heures. Après mélange de la solution obtenue sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C, on obtient un résidu solide (0,67g) que l'on reprend par 10 cm² de dichlorométhane. Le mélange est refroidi à une température voisine de 0°C, puis additionné de 1 cm² d'éther disopropylique chlorhydrique 6,3 N. On ajoute goutte à goutte 10 cm² d'éther éthylique sous agitation. Après 15 minutes de repos, la suspension est filtrée, puis lavée par 2 fois 5 cm² d'un mélange de dichlorométhane-éther éthylique (5/5 cm volumes), puis 2 fois 5 cm² d'éther. On obtient 0,34 g d'un solide que l'on purifie par chromatographie à pression atmosphérique sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µ ; diamètre 1,5 cm ; 8,5 g), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol (80/20 en volumes), et en recueillant des fractions de 3 cm². Les fractions 7 à 35 sous réunies, conentrées sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est trituré par deux fois

fractions de 3 cm². Les fractions 7 à 35 sont réunies, conentrées sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est trituré par deux fois dans 10cm² d'éther éthylique, puis concentré sous pression réduite dans les mêmes conditions que ci-dessus. On obtient 0,14 g de dichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-phénylpropyl)pipéridine
30 3-carboxylique sous forme d'un solide de couleur crème, fondant su voisinage de

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD_j),SO d6 avec ajout de quelques gouttes de

CD,COOD d4, 8 en ppm): de 1,35 à 2,30 et de 2,90 à 3,65 (mts: 12H); 3,99 (s:

183

3H); de 4,20 à 4,50 (mt : 2H); de 5,40 à 5,60 (mt : 1H); de 7,25 à 7,70 (mt : 5H); de 7,70 à 7,80 (mt : 1H); 7,99 (mt : 1H); 8,20 (d, J = 9 Hz : 1H); 9,01 (d large, J = 5 Hz : 1H).

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-

5 phényipropyi)pipéridine-3-carboxylate de méthyle

A une solution agitée de 1,59 g de (3R,4R)-4-{3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-y)} propyl]-1-{3-phénylpropyl)pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 25 cm² de méthanol, on ajoute par petites fractions, à une température voisine de 20°C et sous atmosphère inerte, 0,15 g de borobydrure de sodium. Le mélange est ensuite agité pendant 75 minutes à une température voisine de 20°C. Puis, on ajoute 15 cm² d'eau distillée en maintenant la même température. Le mélange, d'aspect laiteux, est concernté sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 30°C. Le résidu obtenu est repris dans 40 cm² d'eau distillée additionnés de 80 cm² de dichlorométhane, agité, puis décanté. La phase organique est soutirée, puis lavée par une fois 40 cm² d'eau, séchée sur sulfate de magnésium. Après filtration sur papier, puis mélange du solvant sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C, on obtient 1,39 g de (3R,4R)-4-{3-(R,S)-bydcoxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y)}propyl]-1-(3-phénylpropyl)pipéridine-3-carboxylate de méthyle, sous forme d'un solide d'aspect meringué, et collant, de couleur orange.

ព

15

20 Le (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-phénylpropyl) pipéridine-3-carboxylate de méthyle peut être préparé de la manière suivante :

Une suspension de 4,51 g de (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-y/l)propyl] pipéridine-3-carboxylate de méthyle et de 2,3 g de carbonate de potassium dans 75 cm² d'acétone est chauffèe sous agiation à une température voisine de 58°C. A cette température, on ajoute goutte à goute une solution de 2,5 cm² de 1-bromo-3-phénylpropane dans 7,5 cm² d'acétone. Le chauffàge est prolongé pendant 19 heures. Après refroidissement, la masse réactionnelle est filtrée; le gâteau est lavé par 2 fois 30 cm² d'acétone. Le filtrat et les eaux de lavage sont réunis, concentrés sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 30°C. On obtient 7,12 g d'un produit sous forme d'huile que l'on purifie par chromatographie à pression atmosphérique sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µ; diamètre 7 cm; masse 712 g), en éluant par un mélange chioroforme-méthanol-ammoniaque (12/2,25/0,38 en volumes), et en recueillant des fractions de 65 cm². Les fractions 9 à 14 sont réunies,

WO 01/25227 PCT/PR00/02541

184

puis concentrées sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 30°C. On obtient 6,7 g d'une huile que l'on soumet à une seconde purification par chromatographie à pression atmosphérique sur colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µ; diamètre 4,8 cm; masse 336 g), en éluant par un mélange d'acétate d'éthyle et de méthanol (9/1 en volumes), et en recueillant des fractions de 20 cm². Les fractions 71 à 122 sont réunies puis concentrées sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 30°C. On obtient 1,66 g de (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-phénylpropyl)pipéridine-3-carboxylate de méthyle, sous forme d'une huile de couleur brune.

10 Le (3R,4R).4-[3-0xo-3-(6-méthoxyquinolin.4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle peut être préparé de la manière suivante : Une solution de 19,4 g d'acide (3R,4R) 4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]1-(t-butyloxocarbonyl)pipéridine-3-carboxylique (teneur à 80 %) dans 355 cm³ de
méthanol est refroidie à une température voisine de -30°C. On ajoute sous agitation
7.7 cm³ de chlorne de thiorule as minimante la température de sitemand.

- 7,7 cm² de chlorure de thionyle en maintenant la température entre -25 et -30°C.
 Après l'addition, on maintient le mélange aux environs de -30°C pendant 30 minutes, puis on laisse revenir la température aux environs de 20°C. Après agiation à température ambiante pendant 19 heures, le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite (3 kPa), à une température voisine de 30°C. Le résidu obtenu est repris par 300 cm² d'eau additionnés de 200 cm² de dichlorométhane, puis agité. La phase organique est décantée; la phase aqueuse est à nouveau extraite par 200 cm² de
- repris par 300 cm² d'eau additionnés de 200 cm³ de dichlorométhane, puis agité. La phase organique est décantée; la phase aqueuse est à nouveau extraite par 200 cm³ de dichlorométhane. La solution aqueuse est amenée à pH 8 par addition progressive d'hydrogénocarbonate de sodium solide. Après extraction de la solution alcaline obtenue par 3 fois 200 cm³ de dichlorométhane, les extraits organiques réunis sont lavés par 2 fois 200 cm² d'eau, puis séchés sur sulfate de magnésium. Après filtration sur papier, la solution organique est concentrée sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C. On obtient 4,51 g de (3R,4R),4-{3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle sous forme d'une laque de couleur brune.
- 30 L'acide (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(tert-butoxy-carbonyl)pipéridine-3-carboxylique peut être préparé de la manière suivante :

Une solution de 36 g de (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-3-vinylpipéridine dans 54 cm³ d'acétone est refroidie à une température voisine de 0°C.

PCT/FR00/02541

185

maintenant la température entre 0 et 5°C. On abaisse la température au voisinage de 0°C et l'on ajoute goutte à goutte au mélange une solution de 32 g de permanganate 200 cm' d'eau distillée, les filtrats sont réunis puis additionnés de 24 g de On ajoute en 15 minutes, sous agitation, 150 cm² d'acide sulfurique 3 M, en de sodium dans 200 cm3 d'eau distillée. Le mélange réactionnel est agité 45 minutes 38 %, et agité pendant 20 minutes. Après filtration, puis lavage du gâteau par 2 fois pendant 15 heures. Après addition d'un litre d'acétate d'éthyle, et agitation, le 38 cm³ d'acide chlorbydrique aqueux concentré à 37 %. Le mélange est extrait à la température au voisinage de 20°C. Après agitation 3 heures à cette température, la masse réactionnelle est refroidie à une température voisine de 0°C, puis on ajoute Le gâteau est repris dans 300 cm3 d'eau additionnés de 15 cm3 de lessive de potasse à di-tertiobutyldicarbonate. La solution est agitée à une température voisine de 20°C mélange est décanté, la phase aqueuse séparée puis amenée à pH 5 par addition de nouveau par 5 fois 1 litre d'acétate d'éthyle. Les extraits sont réunis puis lavés par à une température voisine de 40°C. On obtient 21,2 g d'acide (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6supplémentaires à une température comprise entre 10 et 15°C, puis on laisse remonter lentement 160 cm² de lessive de potasse à 38 % à une température inférieure à 10°C. 2 fois 1 litre d'eau saturée en chlorure de sodium. La solution organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur papier, concentrée sous pression réduite (5 kPa), méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(t-butyloxycarbonyl)pipéridine-3-carboxylique, sous Après 30 minutes d'agitation à une température voisine de 10°C, le mélange est filtré. forme d'un solide brun fondant à 114°C en devenant pâteux.

9

12

20

La (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-3-vinylpipéridine peut être obtenue par application de la méthode décrite dans la demande de brevet FR 2354771.

Exemple 6

32

Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyi]-1-(3-phênyiprop-2-ynyl) pipéridine-3-carboxylique

Une solution de 0,25 g de (3R,4R)-4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-30 phénylprop-2-ynyl)pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 6 cm² de méthanol est additionnée de 0,41 cm² de soude aqueuse 5N, puis chauffée à une température voisine de 57°C pendant 18 heures 30 minutes en atmosphère inerte. Le mélange est refroidi puis concentré sous pression réduite (2 kPa), à une température voisine de

WO 01/25227 PCT/PR00/02541

186

méthanol (90/10 en volumes), puis filtré. L'insoluble est lavé par 2 fois 10 cm² de agite dans un mélange de 20 cm3 d'eau et 15 cm3 de dichlorométhane. La phase 40°C. Le résidu est repris par 10 cm² d'eau, acidifié par 2 cm² d'acide chlothydrique aqueux N, concentré sous pression réduite (2 kPa), à une température voisine de 45°C. Le résidu obtenu est trituré dans 10 cm3 d'un mélange de dichlorométhanedichlorométhane. Les filtrats organiques réunis sont concentrés sous pression réduite (2 kPa), à une température voisine de 30°C. On obtient un résidu de 0,22 g que l'on aqueuse est décantée, puis extraite par 3 fois 10 cm² de dichlorométhane. Cette phase mélange. Le filtrat est séché sur sulfate de magnésium, puis concentré sous pression réduite, dans les mêmes conditions que précédemment, et enfin séché sous pression aqueuse est concentrée à sec, sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C. Le résidu est trituré dans 10 cm³ d'un mélange dichlorométhane-méthanol (90/10 en volumes). L'insoluble est filtré, puis le gâteau est lavé par 5 cm² du même partielle (13 Pa), à une température voisine de 40°C pendant 2 heures. On obtient 0,11 g d'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-phénylprop-2ynyl) pipéridine-3-carboxylique sous forme d'un solide meringué de couleur jaunepâle, fondant aux environs de 166°C en devenant pâteux. 2 15

Spectre infra rouge (KBr): 2931; 2859 cm⁻¹ (v CH₂); 3000 et 2750 cm⁻¹ (v OH acide); 2800 et 1900 cm⁻¹ (v N'H (sel d'amine terriaire + sel de quinoline)); 1719 cm⁻¹ (v C=O acide); 1618; 1601; 1542 et 1492 cm⁻¹ (v C=C noyaux aromatiques); 1275 cm⁻¹ (v C-O acide); 1225 cm⁻¹ (v_a C-O ether); 1022 cm⁻¹ (v C+O quinoline 4-6 disubstituée); 761 et 693 cm⁻¹ (γ CH phényl monosubstitué).

20

Spectre de masse (IE- m/z) 442 (M'); 398 (M-CO₁)'; 327 (M-C₁H₁)'; 283; 327 (M-CO₂)'; 186 (C₁H₁ON'); 115 (C₁H₁)'; 44 (CO₁'); 36 (HCl' pic de base)

25

(3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-phénylprop-2-ynyl) pipéridine-3-carboxylate de méthyle A une solution agitée de 0,7 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1- (prop-2-ynyl)pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 12 cm² d'acétonitrile, on ajoute, sous atmosphère inerte, à une température voisine de 20°C, 0,138 g de tétrakis(triphénylphosphine)palladium, 0,041 g de triphénylphosphine et 0,070 g d'iodure cuivreux. On ajoute ensuite 0,56 g d'iodobenzène, puis 0,51 cm² de triéthylamine. Le mélange est agité pendant 22 heures à une température voisine de

sont additionnés de 100 cm3 de dichlorométhane et 100 cm3 d'eau, puis agités. La phase organique est décantée, lavée par 3 fois 50 cm³ d'une solution saturée de solution organique est mélangée sous pression réduite (2 kPa), à une température 20°C, puis filtré. Le gâteau est lavé par 3 fois 10 cm³ d'acétonitrile. Les filtrats réunis chlorure de sodium. Après séchage sur sulfate de magnésium, puis filtration, la voisine de 40°C. On obtient 1,1 g d'une huile que l'on purifie par chromatographie sous pression d'argon (50 kPa), sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-63 µ; diamètre 3 cm; 65 g), en éluant par l'acétate d'éthyle, et en recueillant des fractions de 2,5 cm3. Les fractions 52 à 210 sont réunies, concentrées sous pression réduite (2 kPa), à une température voisine de 35°C. On obtient 0,64 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-phénylprop-2-ynyl)pipéridine-3carboxylate de méthyle sous forme d'une huile de couleur brun-clair.

ន

(3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(prop-2-ynyl)pipéridine-3carboxylate de méthyle peut être préparé de la manière suivante :

méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 100 cm² de voisine de 20°C, 14,7 cm² de triéthylamine, puis au bout de 45 minutes, 3 cm² de 15 minutes d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange est chauffé pendant 4 heures à une température voisine de 45°C. Après refroidissement, le mélange réactionnel est versé dans un mélange de 250 cm³ d'acétate d'éthyle et 250 cm3 d'eau distillée. Le mélange est agité quelques minutes, puis la phase organique est décantée. La phase aqueuse est extraite par 2 fois 250 cm3 d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées par 3 fois 200 cm² d'eau distillée, séchées sur sulfate de magnésium. Après filtration, puis mélange du solvant sous pression réduite (2 kPa), à une température voisine de 40°C, on obtient 7,8 g d'une huile que l'on purisse par chromatographie sous pression d'argon (50 kPa), sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-63 µ; diamètre 7 cm; 475 g), en à 612 sont réunies, puis concentrées sous pression réduite (2 kPa), à une température A une suspension agitée de 10 g de chlorhydrate de (3R,4R)-4-[3-(6diméthylformamide anhydre, et sous atmosphère inerte, on ajoute, à une température bromure de propargyle dilués dans 10 cm3 de diméthylformamide anhydre. Après éluant par l'acétate d'éthyle et en recueillant des fractions de 8 cm3. Les fractions 468 voisine de 45°C. On obtient 4,7 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]l-(prop-2-ynyl)pipéridine-3-carboxylate de méthyle, sous forme d'huile de couleur 13 2 25 8

PCT/FR00/02541 WO 01/25227

188

Le chlorhydrate de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3carboxylate de méthyle peut être préparé de la manière suivante :

méthanol et refroidie à une température voisine de -30°C par un bain réfrigérant La solution obtenue est ramenée à une température voisine de 20°C, et le mélange réactionnel est agité pendant 16 heures à cette température. Après mélange de la d'acétone et de carboglace, on ajoute goutte à goutte 2 cm² de chlorure de thionyle. solution sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C, le résidu obtenu est trituré dans 30 cm² environ d'éther diisopropylique. Les cristaux obtenus sont essorés, lavés par 2 fois 10 cm² d'éther diisopropylique, puis séchés à l'air. On A une suspension agitée de 4,29 g d'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4obtient 4,20 g de chlorhydrate de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl] pipéridine-3-carboxylate de méthyle, sous forme d'un solide de couleur jaune clair, yl)propyl}-1-(tert-butyloxycarbonyl)pipéridine-3-carboxylique dans 50 fondant en se ramollissant à une température voisine de 140°C. 10

(3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(tert-butyloxycarbonyl) pipéridine-3-carboxylique peut être préparé de la manière suivante : L'acide 15

de couleur noire. La solution orangée est amenée à pH 10 par addition de 4,6 g de 3M prealablement refroidis à cette même température. A la solution obtenue, on 3 g de (3R,4R).4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-3-vinylpipéridine sont dissous dans 3 cm³ d'acétone. A cette solution, refroidie à une température voisine de 5°C par un bain de glace et d'acétone, on ajoute sous agitation 14,5 cm3 d'acide sulfurique ajoute en 30 minutes une solution de 4,64 g de permanganate de sodium monohydraté dans 25 cm3 d'eau, en maintenant la température entre 0 et 7°C. Le mélange réactionnel est agité pendant 4 heures à une température comprise entre 10 et 17°C. La masse réactionnelle est filtrée; l'insoluble est lavé par 2 fois 10 cm² d'eau. On obtient d'une part une solution de couleur orangée, et d'autre part une masse minérale 20

carbonate de sodium. Le mélange est filtré: on obtient une solution (1) et un de lessive de potasse. Après filtration du mélange, on obtient une solution (3) et un insoluble minéral (2). La masse minérale de couleur noire est agitée pendant 30 minutes dans 20 cm² d'eau après que le pH ait été amené à 12 par addition de 2 cm³ insoluble minéral (4). Les insolubles (2) et (4) sont agités pendant 15 minutes dans 15 cm' d'eau additionnés de 3 cm' de lessive de potasse. La suspension est filtrée. On obtient une solution (5). Les solutions aqueuses (1), (3) et (5) sont réunies, additionnées de 2,31 g de di-tertiobutyl dicarbonate, et agitées pendant 15 heures à 22 3

PCT/FR00/02541

189

une température voisine de 20°C. Le mélange est extrait par 6 fois 10 cm² d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées par 20 cm² d'au, puis par 20 cm² d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. Après séchage sur sulfate de sodium, filtration, puis concentration sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 35°C, on obtient 2,86 g d'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(tert-butyloxycarbonyl) pipéridine-3-carboxylique, sous forme d'un solide de couleur beige, devenant pâteux à 154°C.

La (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-3-vinylpipéridine peut être obtenue par application de la méthode décrite dans la demande de brevet FR 2354771.

Exemple 7

2

Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyi]-1-[3-(2-fluorophényl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylique

à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est trituré dans 10 cm² d'un méthanol est additionnée de 0,44 cm² de soude aqueuse 5N, puis chauffée à une température voisine de 57°C pendant 20 heures. Après refroidissement, la solution est d'acide chlorhydrique IN. Après extraction de la phase aqueuse par 5 fois 15 cm² de puis le gâteau est lavé par 10 cm³ du même mélange. Le filtrat est séché sur sulfate de magnésium, puis concentré sous pression réduite (3 kPa), à une température voisine mélangée sous pression réduite (2 kPa), à une température voisine de 40°C. On 2 heures. On obtient 0,15 g d'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-fluorophényl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylique sous forme d'un solide Une solution de 0,28 g de(3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2obtient un résidu de 0,41 g qui est repris par 20 cm² d'eau additionnés de 3,5 cm³ dichlorométhane, la phase aqueuse est concentrée à sec sous pression réduite (5 kPa), mélange de dichlorométhane-méthanol (90/10 en volumes). L'insoluble est filtré, de 40°C, et enfin séché sous vide (13 Pa), à une température voisine de 40°C pendant meringué de couleur jaune-pâle, fondant aux environs de 154°C, en devenant pâteux. fluorophényl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 10 cm3 15 2 33

30 Spectre infina rouge (KBr): 3057 cm⁻¹ (v CH aromatiques); 2933; 2864 cm⁻¹ (v CH₂); 3000; 2750 cm⁻¹ (v OH acide); 2800 et 1900 cm⁻¹ (v N'H (sel d'amine terriaire + sel de quinoline)); 1722 cm⁻¹ (v C=O acide); 1618;1601;1542 et 1493 cm⁻¹ (v C=C noyaux aromatiques); 1275 cm⁻¹ (v C-O acide); 1217 cm⁻¹ (v_{ss} C-O ether); 1022 cm⁻¹

WO 01/2527 PCT/FR00/02541

190

(vs C-O ether) ; 847 cm² (γ CH quinoline 4-6 disubstituée) ; 765 cm² (γ CH phényl orthodisubstitué).

Spectre de masse : (DCI) m/z=461 MH*

(3R,4R)-4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyi|-1-{3-(2-fluorophényl)prop-2-5 ynyl|pipéridine-3-carboxylate de méthyle

A une solution agitée de 0,7 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1- (prop-2-ynyl)pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 14 cm² d'acétonitrile, on ajoute, à une température voisine de 20°C et sous atmosphère inerte, 0,041 g de tétrakis(triphénylphosphine)palladium et 0,070 g d'iodure cuivreux. On ajoute

- ensuite 0,32 cm' de fluoro-1 iodo-2 benzène et 0,51 cm' de triéthylamine. Le mélange est agité à une température voisine de 20°C pendant 20 heures. Le mélange réactionnel est filtré, le gâteau lavé par 3 fois 10 cm² d'acétonitrile. Les filtrats réunis d'eau. La phase organique est décantée, lavée par 3 fois 50 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, puis, après filtration, résidu obtenu est purifié par chromatographie sous pression d'argon (50 kPa), sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-63 µ; diamètre 4 cm; hauteur 14 cm), en 33 à 160 sont réunies, puis mélangées sous pression réduite (2 kPa), à une sont repris sous agitation par un mélange de 100 cm² de dichlorométhane et 100 cm³ concentration sous pression réduite (2 kPa), à une température voisine de 35°C. Le eluant par de l'acétate d'éthyle, et en recueillant des fractions de 2 cm². Les fractions température voisine de 40°C. On obtient 0,56 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-fluorophényl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle, sous forme d'une huile de couleur brun-clair. 9 12 20
- Le (3R,4R)4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(prop-2-ynyl)pipéridine-3carboxylate de méthyle a été préparé dans les conditions de l'exemple 6.

Exemple 8

52

Dichlorbydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl|-1-[3-(3fluorophényl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylique Une solution de 0,66 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluorophényl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle est additionnée de 10,5 cm² d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 6N, puis chauffèe à une température voisine de 100°C pendant 3 heures à l'issue desquelles sont additionnés

PCT/FR00/02541

191

3,5 cm3 supplémentaires de solution aqueuse d'acide chlorhydrique 6N. Après 4 beures, le mélange réactionnel est refroidi à une température voisine de 40°C puis concentré sous pression réduite (2 kPa), à une température voisine de 60°C. Le résidu obtenu est repris dans 10 cm3 d'eau et 8 cm3 de dichlorométhane, puis décanté. La est repris dans un mélange de propanol-2 et d'éther d'isopropyle, dissous à chaud, puis (90/10 en volumes), séché sur sulfate de sodium, puis, après filtration, le solvant est filtré sur papier. Le filtrat est refroidi à une température voisine de 25°C puis mélangé sous pression réduite (1 kPa), à une température voisine de 45°C. Le résidu l'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluorophényl)prop-2phase aqueuse est extraite 2 fois par 6 cm3 de dichlorométhane. La solution aqueuse est concentrée à sec sous pression réduite (1 kPa), à une température voisine de 50°C. Le résidu obtenu est dissout dans 5 cm³ d'un mélange dichlorométhane-méthanol mélangeé sous pression réduite (1 kPa), à une température voisine de 40°C. Le résidu est repris dans 10 cm² d'un mélange dichlorométhane-méthanol (90/10 en volumes) et reconcentré dans les mêmes conditions. On obtient 0,44 g de dichlorhydrate de ynyl] pipéridine-3-carboxylique, sous forme d'une meringue de couleur jaune, fondant aux environs de 222°C, en devenant pâteux. ព 12

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD),SO d6, 5 en ppm): de 1,20 à 2,15 (mf: 6H); 2,35 (mf: 1H); de 3,00 à 3,90 (mt: 7H); 4.02 (s: 3H); 4,40 (s large: 2H); de 7,25 à 7,55 (mt: 4H); 7,60 (s large: 1H); 7,75 (dd, J = 9 et 2 Hz: 1H); 7,82 (d, J = 5 Hz: 1H); 8,27 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,97 (d, J = 5 Hz: 1); de 11,15 à 11,45 (mf émlé: 1H).

20

(3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluorophényl)prop-2ynyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle

A une solution agitée de 1,2 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1[prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 25 cm² d'acétonitrile, on ajoute, sous atmosphère inerte et à une température voisine de 20°C, 0,07 g de triphénylphosphine, 0,237 g de tétrakis(triphénylphosphine)palladium et 0,12 g d'iodure cuivreux. On ajoute ensuite 0,56 cm² de 1-filuoro-3-iodo-benzène et 0,88 cm² de triéthylamine. Après agitation pendant 20 heures à une température voisine de 20°C, le métange réactionnel est filtré sur Célite et le gáteau est lavé par de l'acétonitrile. Le filtrat est mélangeé sous pression réduite (2 kPa), à une température voisine de 35°C. Le résidu obtenu est repris par un mélange de 80 cm² de dichlorométhane et 80 cm² d'eau. Après décantation, la phase organique est lavée par

WO 01/25227

PCT/FR00/02541

192

3 fois 50 cm² d'une solution saturée de chlorure de sodium. La solution organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, puis concentée sous pression réduite (2 kPa), à une température voisine de 40°C. On obtient 1,91 g d'une buile que l'on purifie par chromatographie sous pression d'argon (50 kPa), sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-63 µ; diamètre 3 cm². Les fractions contenant le produit attendu sont réunies, puis mélangées sous pression réduite (2 kPa), à une température voisine de 40°C. On obtient 1,08 g de (3R,4R)-4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(3-fluorophényl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle, sous forme d'une buile de couleur jaune.

Le (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[prop-2-ynyl]pipéridine-3carboxylate de méthyle a été préparé dans les conditions de l'exemple 6.

10

Exemple 9

Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyi]-1-[3-(thiên-2-yl)propyi] 15 pipéridine-3-carboxylique

Une solution de 0,37 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)propyl] pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 6 cm² de dioxanne additionnés de 1,6 cm² de soude aqueuse N est agitée à une température voisine de 60°C pendant 20 heures. Après mélange des solvants sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 45°C, le résidu obtenu est repris par 20 cm² d'eau, puis la phase aqueuse est lavée par 20 cm² d'éther éthylique. Après décantation de l'éther, la phase aqueuse est neutralisée par 1,6 cm² d'acide chlorhydrique N, puis extraite par 2 fois 30 cm² d'acétate d'éthyle. Les extraits réunis sont séchés sur sulfate de magnésium. La solution organique, après filtration, est mélangée sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C. On obtient 0,21 g d'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thièn-2-yl)propyl] pipéridine-3-carboxylique sous forme d'une meringue de couleur beige, fondant vers 60°C, en devenant pâteux.

20

25

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD_j)₂SO d6, 6 en ppm): de 1,35 å 1,90 (mt: 2H); 2,29 (t large, J = 11 Hz: 1H); 2,39 (d large, J = 11 Hz: 1H); de 2,45 å 2,55 (mt: 2H); 2,58 (mt: 1H); 2,83 (t, J = 8 Hz: 2H); de 2,85 å 3,15 (mt: 4H); 3,95 (s: 3H); 6,88 (d large, J = 3 Hz: 1H); 6,95 (dd, J = 5 Hz: 1H); de 7,30 å 7,45 (mt: 4H); 7,93 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,63 (d, J = 5 Hz: 1H).

PCT/FR00/02541

193

(3R,4R)-4-[3-(6-Méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thlèn-2-yl)propyl] piperidine-3-carboxylate de méthyle

En opérant par analogie avec l'exemple 4, mais à partir de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle et de 3-bromo-1-(thiên-2-yl)propane, on obtient 0,37 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thién-2-yl)propyl] pipéridine-3-carboxylate de méthyle, sous forme d'une gomme de couleur brun-clair.

Spectre de masse (IE - m/z) : 466 (M⁺'); 369 (M-C₅H₅S)⁺; 355 (M-C₆H₇S)⁺ pic de base ; 294 (M-C₁H₁0NO)⁺; 186 (C₁2H₁2NO⁺); 97 (C₅H₅S⁺).

10 Exemple 10

Trichlorthydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyi]-1-[2-(1,3-thiazol-2-yithloéthyl)]pipéridine-3-carboxylique

thiazol-2-ylthioéthyl)]pipéridine-3-carboxylate de méthyle et de 0,44 cm³ de soude est repris dans 5 cm3 d'eau, puis acidifié par addition de 1 cm2 d'acide chlorhydrique à 35 %. Le mélange est mélangé dans les mêmes conditions que ci-dessus, puis le pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C. On obtient 0,34 g de Un melange de 0,3 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1,3aqueuse 5N dans 2,5 cm² de méthanol est chauffé à une température voisine de 60°C, sous agitation, pendant 20 heures. Après refroidissement, le mélange réactionnel est mélangé sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C; le résidu résidu obtenu est trituré dans 10 cm3 d'un mélange de dichlorométhane-méthanol (90/10 en volumes). Après filtration de l'insoluble, le filtrat est mélangé sous trichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1,3thiazol-2-yithioéthyl)]pipéridine-3-carboxylique, sous forme d'une meringue de couleur jaune-pale. 12 20 25

Spectre infra rouge (KBr): 3097 cm⁻¹ (v CH thiazole); 3058 et 3012 cm⁻¹ (v CH aromatiques); 2929 et 28615 cm⁻¹ (v CH₂); 3000 et 2750 cm⁻¹ (v OH acide); 2800 et 1900 cm⁻¹ (v N⁻¹H (sel d'amine tertiaire + sel de quinoline)); 1715 cm⁻¹ (v C=O acide); 1617;1600; 1543 et 1496 cm⁻¹ (v C=C noyaux aromatiques); 1274 cm⁻¹ (v C-O acide); 1250 et 1219 cm⁻¹ (v₁₀ C-O éther + v C O acide); 1846 cm⁻¹ (γ CH quinoline 4-6 disubstituée); 740 cm⁻¹ (γ CH thiazole).

3

WO 01/25227

194

Spectre de masse (IE - m/z) : 471 (M') ; 355 (M-C,H,NS,)*; 341 (M-C,H,NS,)* pic de base ; 297 ; 341 (M- CO,)*; 186 (C,H,NO) ; 117 (C,H,NS,)*, 44 (CO,).

(3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1,3-thiazol-2-ylthioéthyl)] pipéridine-3-carboxylate de méthyle

- 5 En opérant par analogie avec l'exemple 4, mais à partir de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle et de 2-bromo-1-[(1,3-thiazol-2-yl)thio]éthane, on obtient 0,31 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1,3-thiazol-2-ylthioéthyl)]pipéridine-3-carboxylate de méthyle, sous forme d'une laque de couleur orangée.
- Spectre de R.M.N. 'H (300 MHz, (CD)₁,SO d6, δ en ppm): de 1,30 à 1,85 (mt: 7H);
 de 2,20 à 2,35 (mt: 1H); 2,35 (d4, J = 11 et 3 Hz: 1H); de 2,50 à 2,85 (mt: 5H);
 3,03 (t, J = 7 Hz: 2H); de 3,25 à 3,40 (mt: 2H); 3,53 (e: 3H); 3,94 (e: 3H); 7,31 (d, J = 5 Hz: 1H); 7,35 (d, J = 2,5 Hz: 1H); 7,40 (d4, J = 9 et 2,5 Hz: 1H); 7,63 (d, J = 3,5 Hz: 1H); 7,72 (d, J = 3,5 Hz: 1H); 7,93 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,63 (d, J = 5 Hz: 1H);

Exemple 11

Chlorbydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-fluorophényithio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique

On agite pendant 20 heures à une température voisine de 60°C un mélange de 0,12 g

- 20 (3R,4R)-4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-fluorophénylthio)ethyl] pipéridine-3-carboxylate de méthyle, 0,6 cm³ de soude aqueuse N dans 1,8 cm³ de méthanol. Le mélange réactionnel est mélangeé sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est repris par 5 cm³ d'eau, et acidifié par 1 cm³ d'acide chlorhydrique aqueux 2N. Le mélange est à nouveau mélangé dans les mêmes conditions que ci-dessus, puis, le nouveau résidu est trituré dans 5 cm³
 - d'un mélange de dichlorométhane-méthanol (90/10 en volumes). Après filtration et mélange de dichlorométhane-méthanol (90/10 en volumes). Après filtration et mélange du filtrat sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C, le résidu obtenu est trituré dans 3 cm² d'éther diisopropylique. L'insoluble est filtré, lavé par 2 fois 1 cm² d'éther diisopropylique, séché à l'air. On obtient 0,14 g de chlorhydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-fluorophényl thio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique, sous forme d'un solide de couleur beige fondant, en se ramollissant, vers 148°C.

PCT/FR00/02541

195

Spectre infra rouge (KBr): 3058 et 3013 cm² (v CH aromatiques); 2934 et 2862 cm² (v CH₂); 3000 et 2750 cm² (v OH acide); 2800 et 1900 cm² (v NH (sel d'amine tertiaire + sel de quinoline)); 1719 cm² (v C=O acide); 1618;1600;1541 et 1497 cm² (v C=C noyaux aromatiques); 1276 cm² (v C-O acide); 1251 et 1219 cm² (vac CO ether); 1022 cm² (vac CO ether); 100 c

Spectre de masse (IE - m/z) : 438 (M-CO₃)'; 355 (M-C₆H₃FF)'; 341 (M-C,H₆SF)' pic de base ; 297 ; 341 (M-CO₃)'; 186 (C₁H₁NO) ; 128 (C₆H₃SF); 36 (HCl'.)
Spectre de masse (DCl) : m/z=483 (M+H)'

10 (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-fluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle

En opérant par analogie avec l'exemple 4, mais à partir de (3R,4R):4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle et de 2-bromo-1-(2-fluorophénylthio)éthane, on obtient 0,17 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-15-(2-fluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle, sous forme d'une laque de couleur orangée.

Spectre infra rouge (CH,Cl,): 2942 cm¹ nCH aliphatiques;1727 cm² nC=0:1227 cm² n C=0;1227 cm² n C-O ether;848 cm² gCH quinoline.

Exemple 12

20 Dichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thién-2-yithio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique A une solution agitée de 0,34 g de (3R,4R).4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thièn-2-ylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 3 cm³ de méthanol, on ajoute 0,5 cm³ de soude aqueuse 5N, puis le mélange est chauffé à une température voisine de 60°C pendant 20 heures. Après mélange des solvants sous

conditions que ci-dessus; le résidu obtenu est repris par 5 cm² d'un mélange de dichlorométhane-méthanol (90/10 en volumes). L'insoluble est filtré, puis le solvant est mélangé sous pression réduite (3 kPa), à une température voisine de 40°C. On obtient 0,35 g de dichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-

%. Le mélange est à nouveau mélangé sous pression réduite dans les mêmes

pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C, le résidu obtenu est repris par 5 cm² d'eau, puis acidiffé par addition de 1 cm² d'acide chlorhydrique à 35

25

WO 01/25227

PCT/FR00/02541

196

yl)propyl]-1-[2-(thien-2-ylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique, sous forme d'un solide de couleur beige fondant en se ramollissant au voisinage de 150°C.

Spectre infra rouge (KBr): 3102 cm⁻¹ (v CH thiophène); 3058 et 3012 cm⁻¹ (v CH aromatiques); 2932 et 2865 cm⁻¹ (v CH₂); 3000 et 2750 cm⁻¹ (v OH acide); 2800 et 1900 cm⁻¹ (v N'H (sel d'amine tertiaire + sel de quinoline)); 1717 cm⁻¹ (v C=O acide); 1618;1600;1541 et 1496 cm⁻¹ (v C=C noyaux aromatiques); 1276 cm⁻¹ (v C-O acide); 1250 et 1218 cm⁻¹ (v_B C-O éther); 1020 cm⁻¹ (v_B C-O éther) cm⁻¹ (v_B C-O éther) cologous, and cologol); 846 cm⁻¹ (v CH quinoline 4-6 disubstitute); 725 cm⁻¹ (v CH thiophène).

Spectre de masse (IE - m/z) : 355 (M-C,H,S,); 341 (M-C,H,S,) pic de báse; 297;

10 341- M-CO₁)", 186 (C₁,H₁,NO); 115 (C₁,H₂S₁") Spectre de masse (DCI) m/z=471 (M+H)

(3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyqulnolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thién-2ylthlo)éthyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle En opérant par analogie avec l'exemple 4, mais à partir de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle et de 2-bromo-1-(thién-2-ylthio)éthane, on obtient 0,34 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thién-2-ylthio)éthyl] pipéridine-3-carboxylate de méthyle, sous forme d'une laque de couleur verte.

Spectre de R.M.N. 'H (300 MHz, (CD), SO d6, δ en ppm) : de 1,30 å 1,90 (mt : 7H);

de 2,15 å 2,30 (mt : 1H); de 2,35 å 2,60 (mt : 4H); de 2,65 å 2,80 (mt : 2H); 3,02

(t, J = 7 Hz : 2H); 3,03 (t large, J = 7,5 Hz : 2H); 3,54 (s : 3H); 3,95 (s : 3H); 7,06

(dd, J = 5,5 et 3,5 Hz : 1H); 7,19 (dd, J = 3,5 et 1,5 Hz : 1H); 7,32 (d, J = 4,5 Hz : 1H); 7,42 (dd, J = 9, et 3 Hz : 1H); 7,62 (dd, J = 5,5 et 1,5 Hz : 1H); 7,62 (dd, J = 5,5 et 1,5 Hz : 1H); 7,95 (d, J = 9 Hz : 1H); 8,64 (d, J = 4,5 Hz : 1H).

25 Exemple 13

Dichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-4-{3-(R,S)-fluoro-3-{6-méthoxyquinolin-4yl)propyl]-1-{3-phênylpropyl)pipéridine-3-carboxylique Une solution agriée de 0,31 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-phénylpropyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 15 cm² de 30 méthanol additionnés de 0,86 cm² de soude aqueuse 5N est agriée, puis chauffée à une température voisine de 60°C pendant 22 heures. Le mélange réactionnel est mélange sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 30°C. Le résidu

197

obtenu est repris par 15 cm² de propanol-2 additionnés de 6 cm² de dichlorométhane. A la solution obtenue, on verse 2 cm² de propanol-2 chlorhydrique 6N. Les solvants sont mélanges sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C. On obtient un solide qui est repris dans 15 cm² de propanol-2. Au bout de 15 minutes d'agitation, l'insoluble est filtré; le gâteau est lavé par 2 fois 10 cm² de propanol-2. Les filtraits réunis sont concentrés sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 30°C. On obtient 0,55 g d'un produit solide qui est trituré dans 10 cm² d'éther diéthylique. Le solvant est mélangé sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C. On obtient 0,54 g de dichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-phénylpropyl)pipéridine-3-carboxylique, sous forme d'un solide de couleur brun-clair, fondant à 116°C en se

'n

Spectre de R.M.N. 1H (600 MHz, (CD)₃SO d6, à une température de 373K, δ en ppm) : de 1,40 à 2,30 (mt : 9H) ; 2,70 (mt : 2H) ; de 2,80 à 3,70 (mt : 7H) ; 3,99 (s : 3H) ; 6,32 (d large, J_{tor} = 48 Hz : 1H) ; de 7,15 à 7,45 (mt : 6H) ; de 7,50 à 7,60 (mt : 2H) ; 8,09 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,82 (d, J = 5 Hz : 1H) ; de 10,90 à 11,40 (mf étalé : 1H)

15

ramollissant

2

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3phénylpropyl)pipéridinc-3-carboxylate de méthyle

yl)propyl]-1-(3-phénylpropyl)pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 5 cm3 de 0,31 cm3 de diéthylaminosulfure trifluorure. Au bout de 2 heures, le mélange de sodium. Après extraction par 10 cm³ puis 2 fois 5 cm³ de dichlorométhane, les extraits organiques sont lavés par 2 fois 15 cm3 d'eau, séchés sur sulfate de voisine de 30°C. On obtient 0,88 g d'une huile que l'on purifie par chromatographie A une solution de 0,9 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4dichlorométhane, on ajoute sous agitation, à une température voisine de 20°C, réactionnel est versé sur 15 cm² d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate magnésium, filtrés, puis mélangés sous pression réduite (5 kPa), à une température à pression atmosphérique sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 μ ; diamètre 2,5 cm; 44 g), en éluant par un mélange d'acétate d'éthyle-méthanol (9/1 en volumes), et en recueillant des fractions de 20 cm3. Les fractions 5 à 10 sont réunies, mélangées sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 35°C. On obtient 0,57 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyi]-1-(3-phénylpropyl) pipéridine-3-carboxylate de méthyle, sous forme d'une huile de couleur jaune 20 23 30 35

WO 01/2527 PCT/PR00/02541

198

Le (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-phényl propyl)pipéridine-3-carboxylate de méthyle a été préparé dans les conditions de l'exemple 5.

Exemple 14

5 Trichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yithio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique Une solution de 0,5 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-ylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 7,8 cm³ 'd'acide chlorbydrique 6N est chauffée sous agiation à une température voisine de 100°C pendant 2 heures. Après concentration à sec du mélange réactionnel, sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 80°C, le résidu obtemu est trituré dans 10 cm³ d'éther diisopropylique. L'insoluble est essort, puis séché sous pression réduite (13 kPa), à une température voisine de 60°C. On obtient 0,55 g de trichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-ylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique, sous forme d'un solide de couleur crème, fondant en se ramollissant au voisinage de 165°C.

Spectre de R.M.N. 1H (400 MHz, (CD₂),SO d6, δ en ppm): dc 1,20 à 2,40 et de 3,00 à 3,60 (mts: 16H); 3,62 (t large, J = 7,5 Hz: 2H); 4,05 (s: 3H); 7,21 (dd, J = 8 et 5 Hz: 1H); 7,43 (d, J = 8 Hz: 1H); 7,67 (s large: 1H); 7,73 (t dédoublé, J = 8 et 1,5 Hz: 1H); 7,84 (dd, J = 9 et 2,5 Hz: 1H); 7,95 (d, J = 5 Hz: 1H); 8,45 (d, J = 9 Hz:

(3R,4R)-4-(3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yithio)éthyl] pipéridine-3-carboxylate de méthyle

1H); 8,49 (d large, J = 5 Hz: 1H); 9,05 (d, J = 5 Hz: 1H); 11,25 (mf: 1H).

20

En opérant par analogie avec l'exemple 4, mais à partir de (3R,4R)-4-[3-(6méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle et de 2-bromo-1-(pyridin-2-ylthio)éthane, on obtient 0,52 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-ylthio) éthyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle, sous forme d'une huile de couleur jaune. Spectre infra rouge (CH,CI,): 2949 cm² nCH aliphatiques;1737 cm² nC=O;1227 cm² nC-O cher;845 cm² gCH quinoline.

PCT/FR00/02541

139

Exemple 15

Dichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexylthio)-2-éthyl]pipéridine-3-carboxylique

- (cyclohexylthio)-2-éthyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 8,5 cm³ d'acide pendant 2 heures. Le mélange réactionnel est refroidi, puis concentré à sec sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 80°C. Le résidu obtenu est triture dans 15 cm2 d'ether diisopropylique. L'insoluble est filtre, puis le gâteau est lavé par 10 cm3 d'éther diisopropylique. Le solide obtenu est séché sous pression réduite (13 Pa), à une température voisine de 60°C, pendant 2 heures. On obtient (cyclobexylthio)-2-éthyl]pipéridine-3-carboxylique, sous forme d'un solide de chlorhydrique 6N est chauffée sous agitation, à une température voisine de 100°C, 0,51 g dichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-Une solution de 0,55 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2couleur beige, fondant en se ramollissant vers 150°C. 'n 2
- Spectre de R.M.N.1H (400 MHz, (CD3)2SO d6, avec ajout de quelques gouttes de CD3COOD 44, à une température de 373K, 8 en ppm) : de 1,20 à 2,35 et de 2,75 à 3,50 (mts: 29H); 4,03 (s:3H); 7,57 (mt: 1H); de 7,60 à 7,75 (mt: 2H); 8,24 (d, J = 9 Hz : 1H); 8,85 (d, J = 5 Hz : 1H). 15

(3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexylthio)-2-

éthyl]pípéridine-3-carboxylate de méthyle 2

méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle et de 2-bromo-1-(cyclohexylthio)éthane, on obtient 0,57 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4yl)propyl]-1-[2-(cyclohexylthio)-2-éthyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle, sous En opérant par analogie avec l'exemple 4, mais à partir de (3R,4R)-4-[3-(6forme d'une huile de couleur orange.

23

E Spectre infra rouge (CH,Cl,): 2934 cm. vCH aliphatiques;1732 vC=0;1227 cm⁻¹ v C-0 éther;848 cm⁻¹ vCH quinoline.

Exemple 16

Ditrifluoroacétate de l'acide (3R, 4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-

[4-(2-thienyl)butan-4-one]-piperidine-3-carboxylique 30

WO 01/25227

PCT/FR00/02541

200

4-quinolin-4-yl)propyl]-pipéridine-3-carboxylique dans 40 cm² d'acétone anhydre, on 1,76 cm3 de 4-chloro-22-butyrothiénone, puis 3,86 g de carbonate de potassium. Le ajoute à une température voisine de 20°C, sous agitation et sous atmosphère inerte, A une solution de 1,55 g de di-trifluoroacétate de l'acide (3R, 4R)-4-[3-(6-méthoxy-

- mélange est chauffé à une température voisine de 57°C pendant 20 heures. Après refroidissement du mélange réactionnel, puis filtration de l'insoluble, le gâteau est lavé par 10 cm3 d'acétone, puis le filtrat est mélangé sous pression réduite (5 kPa), à pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µ; une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie à méthanol (90/10 en volumes), et en recueillant des fractions de 100 cm². Les fractions 43 à 122 sont réunies, puis mélangées sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C. On obtient 1,09 g d'une huile que l'on soumet à une de gel de silice (granulométrie 20-45 µ; diamètre 4 cm; bauteur 35 cm), en éluant des fractions de 100 cm². Les fractions 125 à 216 sont réunies, puis mélangées sous diamètre 4 cm; hauteur 35 cm), en éluant par un mélange de dichlorométhanenouvelle purification par chromatographie à pression atmosphérique sur une colonne par un mélange de dichlorométhane-méthanol (90/10 en volumes), et en recueillant pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C. On obtient 0,48 g d'une huile que l'on purifie sous forme de di-trifluoroacétate, préparé à partir de 0,1 cm³ ទ 15 20
 - par 10 cm² d'éther diéthylique et filtration du solide, 0,35 g de di-trifluoroacétate de l'acide (3R, 4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2-thiényl) butan-4d'acide trissuoroacétique dans un mélange de 10 cm² de dichlorométhane et 5 cm² de méthanol. On obtient, après mélange du mélange réactionnel (sous une pression partielle de 5 kPa et à une température voisine de 40°C), puis reprise du résidu obtenu one]-pipéridine-3-carboxylique, sous forme d'un solide de couleur beige, à 90 % de 25
- Spectre de R.M.N. 1H (400 MHz, (CD3)2SO d6, avec ajout de quelques gouttes de CD3COOD d4, à une température de 383K, 6 en ppm) : de 1,50 à 2,25 et de 2,95 à 3,55 (mts: 20H); 3,96 (s: 3H); 7,23 (mt: 1H); 7,36 (d, J = 5 Hz: 1H); de 7,40 à
 - 7,50 (mt: 2H); 7,88 (d, J = 4 Hz: 1H); 7,92 (d, J = 5 Hz: 1H); 7,99 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,66 (d, J = 5 Hz: 1H). 30

Di-trisuoroacétate de l'acide (3R, 4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yi)propyi]pipéridine-3-carboxylique

PCT/FR00/02541

201

A une suspension agitée de 1,5 g de l'acide (3R,4R)-1-(terr-butyloxycarbonyl).4-[3-(6-methoxy-4-quinolin-4-yl)propyl]-pipéridine-3-carboxylique dans 15 cm³ de dichlorométhane, on ajoute à une température voisine de 20°C, 1,75 cm³ d'acide trifluoroacétique pur. La solution obtenue est agitée pendant 20 heures à la même température, puis mélangée sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C. On obtient 2,46 g de di-trifluoroacétate de l'acide (2R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-pipéridine-3-carboxylique, sous forme d'une huile de couleur brune.

L'acide (3R, 4R)-1-(t-butyloxycarbonyl)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylique a été préparé comme dans l'exemple 6.

Exemple 17

2

Dichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yi)propyi]-1-[3-(2-fluorophényi)propyi]pipéridine-3-carboxylique

voisine de 60°C pendant 20 heures. Après refroidissement à une température voisine voisine de 40°C. On obtient 0,76 g d'un résidu qui est repris par 35 cm³ d'eau puis est additionnée de 0,71 cm² de soude aqueuse 5N, puis chauffée à une température de 25°C, la solution est mélangée sous pression réduite (1 kPa), à une température traité avec 5,8 cm3 d'acide chlorhydrique 1N. Après extraction de la phase aqueuse par 5 fois 10 cm3 de dichlorométhane, la phase aqueuse est mélangée à sec sous pression réduite (1 kPa), à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est L'insoluble est filtré, puis le gâteau est lavé par 2 fois 5 cm3 du même mélange. Le température voisine de 40°C et enfin séché sous pression partielle (13 Pa), à une Une solution de 0,46 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2fluorophényl)propyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 16,5 cm3 de méthanol trituré dans 10 cm3 d'un mélange de dichlorométhane-méthanol (90/10 en volumes). filtrat est mélangé sous pression réduite (1 kPa), à une température voisine de 40°C. Le résidu est repris par 20 cm² d'eau et la phase aqueuse est extraite par 4 fois 5 cm³ de dichlorométhane. La phase aqueuse est mélangée à sec sous pression réduite (1 kPa), à une température voisine de 50°C. Le résidu obtenu est trituré dans 5 cm³ d'un mélange de dichlorométhane-méthanol (90/10 en volumes). L'insoluble est filtré, puis le gâteau est lavé par 2 fois 2 cm' du même mélange. Le filtrat est séché sur sulfate de sodium puis mélangé à sec sous pression réduite (1 kPa), à une température voisine de 25°C pendant 2,5 jours. On obtient 0,35 g de dichlorhydrate 15 20 25 30

WO 01/25277 PCT/FR00/02541

202

d'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-fluorophényl)propyl] pipéridine-3-carboxylique, sous forme d'un solide meringué de couleur jaune-pâle, fondant aux environs de 194°C.

Spectre infra rouge (KBr): 3051 et 3016 cm-1 (v CH aromatiques); 2935 et 2869 cm-1 (v CH2); 3000 et 2750 cm-1 (v OH acide); 2800 et 1900 cm-1 (v N+H (sel d'amine tertiaire + sel de quinoline)); 1721 cm-1 (v C=O acide); 1618;1601;1542 et1493 cm-1 (v C=C noyaux aromaniques); 1276 cm-1 (v C-O acide); 1226 cm-1 (vas C-O éther); 1021 cm-1 (vs C-O éther); 847 cm-1 (y CH quinoline 4-6 disubstituée); 764 cm-1 (y CH phényl orthodisubstitué).

10 Spectre de masse (IE -m/z): 464 (M+); 420 (M-CO2)+; 355 (M-C7H6F)+; 341 (M-C8H8F)+ pic de base; 297 (m/z=341- CO2)+; 186 (C12H12ON+); 109 (C7H6F+); 44 (CO2+); 36 (HCl+).

(3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-fluorophényl)propyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle

15 En opérant par analogie avec l'exemple 4, mais à partir de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle et de 3-bromo-1-(2-fluorophényl)propane, on obtient 0,47 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-fluorophényl)propyl] pipéridine-3-carboxylate de méthyle, sous forme d'une huile de couleur jaune pâle.

20 Spectre de R.M.N. 'H (300 MHz, (CD)₃,SO d6, δ en ppm): de 1,30 à 1,85 (mt: 9H); de 2,05 à 2,35 (mt: 4H); de 2,40 à 2,85 (mt: 5H); 3,03 (t, J = 7 Hz: 2H); 3,53 (s: 3H); 3,94 (s: 3H); de 7,05 à 7,35 (mt: 4H); 7,32 (d, J = 5 Hz: 1H); 7,35 (d, J = 2,5 Hz: 1H); 7,40 (dd, J = 9 et 2,5 Hz: 1H); 7,93 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,63 (d, J = 5 Hz: 1H); 7,91 (d, J = 9 Hz: 1H); 7,93 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,63 (d, J = 9 Hz: 1H); 7,93 (d, J = 9 Hz: 1H); 7,93 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,63 (d, J = 9 Hz: 1H); 7,93 (d, J = 9 Hz: 1H);

Exemple 18

25

Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluorophényl) propyl]pipéridine-3-carboxylique

Une solution de 0,58 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluorophényl)propyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 21 cm³ de méthanol 30 est additionnée de 0,9 cm³ de soude aqueuse 5N, puis chauffée à une température voisine de 60°C pendant 20 heures à l'issue desquelles 0,2 cm³ de soude aqueuse 5N

PCT/FR00/02541

203

est ajouté. Le chauffage est ensuite poursuivi pendant 3 heures. Après refroidissement à une température voisine de 25°C, la solution est mélangée sous pression réduite (1 kPa), à une température voisine de 40°C. Le résidu est repris par 30 cm² d'eau puis traité avec 7,8 cm² d'acide chlorhydrique IN. Après extraction de la phase aqueuse par 5 fois 10 cm² d'acide chlorhydrique IN. Après extraction de la phase aqueuse par 5 fois 10 cm² d'un mélange. La phase aqueuse est mélangée à sec sous pression réduite (1 kPa), à une température voisine de 60°C. Le résidu obtenu est trituré dans 10 cm² d'un mélange de dichlorométhane-méthanol (90/10 en volumes). L'insoluble est filtré, puis le gâteau est lavé par 2 fois 5 cm² du même mélange. Le filtrat est séché sur sulfate de sodium puis mélangé à sec sous pression réduite (1 kPa), à une température voisine de 40°C. On obtient 0,46 g d'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-f]-fluorophényl]propyl]pipéridine-3-carboxylique, sous forme d'un solide meringué de couleur jaune-pâle, fondant aux

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₁),SO d6, à une température de 403K, & en ppm): de 1,35 à 2,30 et de 2,75 à 3,60 (mts: 18H); 2,75 (t, J = 7,5 Hz: 2H); 3,99 (s: 3H); 7,00 (mt: 1H); de 7,05 à 7,15 (mt: 2H); de 7,30 à 7,40 (mt: 1H); 7,35 (d, J = 5 Hz: 1H); 7,45 (mt: 2H); 8,01 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,67 (d, J = 5 Hz: 1H).

13

environs de 206°C.

9

(3R,4R)-4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3-fluorophényl)propyl] pipéridine-3-carboxylate de méthyle

- 20 En opérant par analogie avec l'exemple 4, mais à partir de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle et de 3-bromo-1-(3-fluorophényl)propane, on obtient 0,58 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluorophényl)propyl] pipéridine-3-carboxylate de méthyle, sous forme d'une huile de couleur jaune foncé.
- 25 Spectre infra rouge (CH,Cl₂): 2949 cm⁻¹ vCH aliphatiques;1733 cm⁻¹ vC=O;1228 cm⁻¹ vC-O éther;848 cm⁻¹ γCH quinoline.

Exemple 19

Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyqulnolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thièn-3-yl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylique

30 Une solution de 0,6 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thièn-3-yl)prop-2-ynyl] pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 10 cm² de dioxanne est

WO 01/25227

204

PCT/FR00/02541

additionnée de 3,9 cm² de soude aqueuse 1N, puis chauffèe à une température voisine de 65°C pendant 16 heures. Le mélange est refroidi puis la phase organique est extraite par 3 fois 50 cm² d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est acidiffée par 3,9 cm² d'acide chlorhydrique 1N. La solution est reprise par 10 cm² d'une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium puis la phase organique est extraite par 2 fois 20 cm² d'acétate d'éthyle et 2 fois 20 cm² de dichlorométhane, séchée sur du sulfate de sodium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa), à une température voisine de 45°C. On obtient 0,32 g d'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thièn-3-yl)prop-2-ynyl] pipéridine-3-carboxylique sous forme d'une meringue de couleur blanche.

Spectre de R.M.N. 'H (300 MHz, (CD)₃,SO d6, 8 en ppm) : de 1,20 à 1,90 (mt : 7H); 2,43 (mt : 1H); de 2,50 à 3,00 (mt : 4H); 3,04 (t large, J = 7,5 Hz : 2H); 3,55 (s : 2H); 3,93 (s : 3H); 7,15 (dd, J = 5 et 1,5 Hz : 1H); 7,32 (d, J = 5 Hz : 1H); de 7,35 à 7,50 (mt : 2H); 7,62 (dd, J = 5 et 3 Hz : 1H); 7,75 (dd, J = 3 et 1,5 Hz : 1H); 7,92 (d, J = 9 Hz : 1H); 8,62 (d, J = 5 Hz : 1H); de 12,00 à 13,00 (mf très étalé : 1H).

10

(3R,4R)-4-(3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-(3-(tillen-3-yl)prop-2-ynyl] pipéridine-3-carboxylate de méthyle

15

methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)prop-2-ynyl] piperidine-3-carboxylate prop-2-ynyl] pipéridine-3-carboxylate de méthyle, de 0,9 g de 3-iodothiophène, de chromatographie à pression atmosphérique sur une colonne de gel de silice 49 sont réunies, puis mélangées sous pression réduite (5 kPa), à une température de méthyle à partir de 1 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-yl-0,2 g de tétrakis(triphénylphosphine)palladium, 0,1 g d'iodure cuivreux, 0,060 g de triphénylphosphine et 0,75 cm² de triéthylamine. Le résidu obtenu est purifié par (granulométrie 40-63 µ; diamètre 3,5 cm; hauteur de la colonne 35 cm), en éluant par de l'acétate d'éthyle et en recueillant des fractions de 40 cm². Les fractions 18 à On opère comme à l'exemple 9 pour la préparation du (3R,4R)-4-[3-(6voisine de 40°C. On obtient 0,6 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-3-yl)prop-2-ynyl] pipéridine-3-carboxylate de méthyle sous forme d'une huile brune. 20 25 30

Le 3-iodothiophène peut-être préparé selon N.A. PETASIS et coll., SYNLETT. 1999, 141.

PCT/FR00/02541

205

Exemple 20

Chlorbydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yi)prop-2-enyl]-1. (3-phényipropyl)pipéridine-3-carboxylique Un melange de 0,23 g de (3R,4R)-1-(3-phénypropyl)-4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)prop-2-enyl] pipéridine-3-carboxylate de méthyle, 7 cm³ de méthanol, et 0,4 cm³ de soude aqueuse 5N est chauffê sous agitation à 60°C pendant 20 heures. Après mélange des solvants sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C, le résidu obtenu est repris dans 6 cm³ d'eau, lavé par 3 cm³ de dichlorométhane puis acidifié par 2 cm³ d'acide chlorhydrique IN. La solution est mélangée dans les mêmes conditions, puis le résidu obtenu est triture dans un mélange de 9 cm³ de dichlorométhane et 3 cm³ d'isopropanol. L'insoluble est filité, lavé par 20 cm³ de dichlorométhane. Le filtrat est séché sur sulfate de sodium, puis concentré sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C. Après séchage à l'air, on obtient 0,16 g d'acide (3R,4R) 1-(3-phénybropyl)-4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)prop-2-ényl] pipéridine-3-carboxylique, chlorhydrate, sous forme d'un solide amorphe de couleur marron.

2

15

Spectre infra rouge (KBr) :2936 et 2857 cm² (v CH,); 2838 cm² (v CH O-CH,); 3000 et 2750 cm² (v OH acide); 2800 et 1900 cm² (v N°H (sel d'amine tertiaire + sel de quinoline)); 1716 cm² (v C=O acide); 1621;1603;1589;1509 et 1473 cm² (v C=C noyaux aromatiques); 1229 cm² (v_B C-O éther); 1031 cm² (v_B C-O éther); 969 cm² (γ CH=CH trans); 849 cm² (γ CH quinoline 4-6 disubstituée).

50

Spectre de masse (DCI): m/z=445 (MH)

(3R,4R)-1 (3-Phénylpropyl)-4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)prop-2-enyl] pipéridine-3-carboxylate de méthyle 155 Une solution de 0,25g de (3R,4R)-1-(3-phénylpropyl)-4-[3-(R,S)-chloro 3-(6-methoxy quinolin-4-yl)-propyl] pipéridine-3-carboxylate de méthyle et de 1,52 g de 1,8-diazabicyclo[5,4,0] undéc-7-ène dans 5 cm³ de toluène est portée à 110°C pendant 4 heures. Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 50°C. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 μ; diamètre 3 cm; masse de silice 78,5 g), en éluant, sous une pression de 50 kPa d'azote, par un mélange de d'acétate d'éthyle-méthanol (97/3 en volumes), et en recueillant des fractions de 25 cm³. Les fractions 71 à 120 sont réunies, concentrées sous pression réduite (5 kPa), à une

WO 01/25227

PCT/FR00/02541

206

température voisine de 40°C. On obtient 0,08 g de (3R,4R)-1-(3-phénylpropyl)-4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)prop-2-enyl] pipéridine-3-carboxylate de méthyle sous la forme d'une laque jaune pâle.

Le (3R,4R)-1-(3-Phénylpropyl)-4-[3-(R,S)-chloro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)-5 propyl] pipéridine-3-carboxylate de méthyle peut être obtenu de la manière suivante:

A une solution de 1 g de (3R,4R)-1-(3-phény)propyl)-4-[3-(R,S)-hydroxy 3-(6-methoxy quinolin-4-yl)-propyl] pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 15 cm² de chloroforme on ajoute goutte à goutte 0,46 cm² de chlorure de thionyle en maintenant la température à 0°C. On laisse revenir le mélange réactionnel à une température voisine de 20°C sous agitation pendant 2 heures. Le mélange réactionnel est ensuite concentré sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 50°C. Le résidu est dissous dans 30 cm² d'eau distillée, la phase aqueuse est lavée par 15 cm² de dichlorométhane, puis alcalinisée à pH 9 par du carbonate de potassium solide.et enfin extraite par 3 fois 20 cm² d'eau distillée, séchées sur sulfate de magnésium. Après filtration, puis concentration sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 45°C, on obtient 1,16 g de (3R,4R)-1-(3-phénylpropyl)-4-{3-(R,S)-chloro

20 Le (3R,4R)-1-(3-phénylpropyl)-4-[3-(R,S)-hydroxy 3-(6-methoxyquinollin-4-yl)-propyl] pipéridine-3-carboxylate de méthyle est préparé comme décrit dans l'exemple 5.

3-(6-methoxyquinolin-4-yl)-propyl] pipéridine-3-carboxylate de méthyle sous la

forme d'une huile brune.

Exemple 21

Dichlorhydrate de l'acide (3R, 4R)-i-{2-(3-fluorophénylthio)éthylj-4-[3-(R, S)-hydroxy-3-(6-méthoxyqunolin-4-yl)propyl]-pipéridine-3-carboxylique

25

0,8 g de (3R, 4R)-1-[2-(3-fluorophenylthio)ethyl]-4-[3-(R, S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-piperidine-3-carboxylate de methyle dans 10 cm² de methanol et 1,25 cm² de soude 5N sont chauffes, sous agitation, à une température voisine de 60°C pendant 4 heures. Le mélange réactionnel est mélange sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 50°C. Au résidu obtenu, on ajoute 15 cm² d'eau puis on ajoute 2 cm² d'acide chlorhydrique aqueux 5N. Le mélange réactionnel est de nouveau mélangé à sec. Le résidu obtenu est trituré avec un

3

mélange de dichlorométhane/méthanol (90/10 en volumes). Le chlorure de sodium formé est filtré. On obtient 0,75 g de solide beige. Ce solide est dissous dans un 30°C. Le résidu obtenu est trituré avec de l'éther éthylique. Le solide formé est filtré est filtré, puis le filtrat est concentré sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 30°C. La meringue obtenue est triturée avec de l'éther éthylique. Le solide puis le filtrat est acidifié avec 20 cm3 d'éther chlorhydrique IN. Le mélange réactionnel est mélangé sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de mélange de 50 cm² de chloroforme et de 50 cm² d'acétonitrile. L'insoluble est filtré, puis séché sous vide. On obtient 0,7 g de dichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-1-[2-(3fluorophénylthio)éthyl]-4-[3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylique, sous forme de solide de couleur beige.

'n

ទ

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD_j),SO d6, δ en ppm) : de 1,25 à 1,90 (mt : 8H); 2,22 (mt : 2H); de 2,65 à 2,90 (mt : 2H); de 3,35 à 3,60 (mt : 4H); 3,91 et 7,07 (mt: 1H); 7,28 (dd, J = 4 et 1 Hz: 1H); de 7,35 à 7,45 (mt: 2H); de 7,50 à 3,93 (2s : 3H) ; 4,29 (mf : 1H) ; 5,28 (mt : 1H) ; 5,50 et 5,52 (2d, J = 4,5 Hz : 1H) ; 7,60 (mt: 2H); 7,95 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,71 (d, J = 5 Hz: 1H).

15

méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-pipéridine-3-carboxylate de méthyl (3R,4R)-1-[2-(3-Fluorophénylthio)éthyl]-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-

A une solution de 1,8 g de (3R, 4R)-1-[2-(3-fluorophénylthio)éthyl]-4-[3-(6méthoxyquinolin-4-yl)-propan-3-one]-pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 20 cm' de méthanol, on ajoute sous agitation 0,16 g de borohydrure de sodium à une température inférieure à 25°C. Le mélange réactionnel est agité à la température ambiante pendant 2 heures. Après mélange du méthanol sous pression réduite (5 kPa), le mélange est agité avec 50 cm² de dichlorométhane et 50 cm² d'une solution saturée de chlorure d'ammonium. La phase organique est décantée, puis séchée sur sulfate de magnésium. Après filtration sur papier, concentration sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C, on obtient 1,6 g d'un produit que l'on purifie par chromatographie, à pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µ; diamètre 3 cm; 60 g), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol (96/4 en volumes), et en recueillant des fractions de 10 cm2. On recueille les fractions de 30 à 45. Ces fractions sont réunies, puis concentrées sous pression réduite (5 kPa) à environ 40°C. On obtient 1,05 g de (3R,4R)-1-[2-(3-fluorophénylthio)éthyl]-4-[3-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle sous forme d'une huile mobile, brune. 20 25

2

PCT/FR00/02541 WO 01/25227

208

Le (3R,4R)-1-[2-(3-Fluorophénylthio)éthyl]-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)-propan-3-one]-pipéridine-3-carboxylate de méthyle peut être préparé de la manière suivante :

fluoro phenylthio)éthyl-1-chlorure, de 8,85 g de carbonate de potassium et de 1,24 g de l'iodure de potassium est chauffé à une température voisine de 65°C pendant 48 heures. Après refroidissement, l'insoluble est filtré. Le filtrat est concentré sous Un mélange de 6,44 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)-propan-3-one]pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 100 cm² d'acétonitrile, de 3,43 g de 2-(3pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C. Le résidu huileux est purifié par chromatographie, à pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 μ ; diamètre 6 cm ; 250 g), en éluant par un mélange de dichlorométhane-acétate d'éthyle-méthanol (50/50/3 en volumes), et en recueillant des fractions de 50 cm². On recueille les fractions de 19 à 25. Ces fractions sont 2,1 g de (3R,4R)-1-[2-(3-fluorophénylthio)éthyl]-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl) réunies, puis concentrées sous pression réduite (5 kPa) à environ 40°C. On obtient propan-3-one]-pipéridine-3-carboxylate de méthyle sous forme d'une huile mobile, brune. Le (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl) 3-oxo propyl] pipéridine-3carboxylate de méthyle est préparé comme décrit dans l'exemple 5. 10 12

Le 2-(3-fluorophénylthio)éthyl-1-chlorure peut être obtenu de la manière suivante :

de 1,2-dichloroéthane, on ajoute, goutte à goutte, une solution de 3,75 g de pastille de soude dans 50 cm³ d'eau distillée. La température monte à 33°C. Le mélange réactionnel est agité à la température ambiante pendant 5 heures. Le mélange reactionnel est décanté. La phase organique est lavée avec 50 cm² d'HCl 0,1N, avec 50 cm² d'eau distillée, puis séchée sur sulfate de magnésium. Après filtration sur A une solution de 10 g de 3-fluorothiophénol, de 0,1 cm² d'aliquat 336 dans 125 cm³ 20

40°C, on obtient 15 g d'un résidu que l'on purifie par chromatographie, à pression 100 cm3. On recueille les fractions de 15 à 40. Ces fractions sont réunies, puis papier, concentration sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 μ ; diamètre 6 cm; 400 g), en éluant avec du cyclobexane et en recueillant des fractions de concentrées sous pression réduite (5 kPa) à environ 40°C. On obtient 13,6 g de 2-(3-25 30

fluorophényl thio)éthyl-1-chlorure sous forme d'une huile mobile, incolore.

PCT/FR09/02541

209

Exemple 22

Dichlorbydrate de l'acide (3R, 4R)-1-(2-(3-fluorophényithio)éthyi]-4-(3-(R, S)fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yi)propyi]-pipéridine-3-carboxylique

s

0,9 g de (3R, 4R)-1-[2-(3-fluorophénylthio)éthyl]-4-[3-(R, S)-fluoro-3-(6méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 12 cm3 de méthanol et 1,4 cm3 de soude 5N sont chauffés, sous agitation, à une température voisine de 60°C pendant 4 heures. Le mélange réactionnel est mélangé sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 50°C. Au résidu obtenu, on ajoute 15 cm³ d'eau puis on ajoute 2,1 cm³ d'acide chlorhydrique aqueux 5N. Le mélange réactionnel est de nouveau mélangé à sec. Le résidu obtenu est repris avec un mélange de dichlorométhane/méthanol (90/10 en volumes). Le chlorure de sodium est filtré, puis le filtrat est concentré sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 30°C. La meringue obtenue est triturée avec de l'éther éthylique. Le solide formé est filtré. On obtient 0,9 g de solide beige. Ce solide est dissous dans un mélange de 50 cm² de chloroforme et de 50 cm² d'acétonitrile. L'insoluble est filtré, puis le filtrat est acidifié avec 20 cm² d'éther chlorhydrique 1N. Le mélange réactionnel est mélangé sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 30°C. Le résidu obtenu est trituré avec de l'éther éthylique. Le solide formé est filtré puis séché sous vide. On obtient 0,9 g de dichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-1-[2-(3thio)ethyl]-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylique, sous forme de solide de couleur beige. fluorophényl

9

15

2

Spectre de R.M.N. ¹H (600 MHz, (CD₂),SO d6 avec ajout de quelques gouttes de CD3COOD d4, à une température de 383K, δ em ppm): de 1,40 à 2,25 et de 2,65 à 3,65 (mts : 16H); 3,96 (s : 3H); 6,31 (mt, J₁₉ = 47 Hz : 1H); 7,03 (mt : 1H); 7,25 (mt : 2H); do 7,30 à 7,45 (mt : 2H); 7,53 (mt : 1H); 7,57 (mt : 1H); 8,09 (d, J = 9 Hz : 1H); 8,82 (d, J = 5 Hz : 1H).

52

(3R,4R)-1-{2-(3-Fluorophényithio)éthyl]-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolln-4-yl)propyl]-pipéridine-3-carboxylate de méthyle

1,7 g de (3R, 4R)-1-[2-(3-fluorophénylthio)éthyl]-4-[3-(R, S)-hydroxy-3-(6méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-pipéridine-3-carboxylate de méthyle sont dissous dans 17 cm² de dichlorométhane, sous atmosphère d'argon. On ajoute, goutte à goutte, sous agitation à 20°C, 0,53 cm² de diéthylaminosulfure trifluorure. Après 2 heures d'agitation à la température ambiante, le mélange réactionnel est refroid à 15°C, puis

WO 01/25227

210

PCT/FR00/02541

20 cm² d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium sont ajoutés goutte à goutte. La phase organique est décantée, puis la phase aqueuse est extraite 2 fois par 50 cm² de dichlorométhane. Les extraits organiques réunis sont lavés par 2 fois 50 cm² d'eau distillée, puis séchés sur sulfate de magnésium. Après filtration sur papier, la solution est mélangée sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 30°C. On obtient 1,6 g d'une huile brune que l'on purifie en deux fois par chromatographie à pression atmosphérique sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 μ; diamètre 3 cm; 60 g), en éluant par un mélange de dichlorométhane/méthanol (98.2 en volumes) et en recueillant des fractions de 10 cm². Pour la première fois, on recueille les fractions de 15 à 25. Pour la seconde fois, on recueille les fractions sont réunies, puis concentrées

15 Le (3R,4R)-1-[2-(3-fluorophénylthio)éthyl]-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxy quinolin-4-yl) propyl]-pipéridine-3-carboxylate de méthyle est obtenu comme décrit à l'exemple 21.

sous pression réduite (5 kPa). On obtient 0,92 g de (3R,4R)-1-[2-(3-fluorophényl

ព្

thio)ethyl]-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-pipéridine-3-

carboxylate de méthyle, sous forme d'une huile brune.

Exemple 23

Dichlorbydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-20 yl)propyl]-1-[2-(1,3-thiazol-2-ytthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique Un mélange de 0,21 g de (3R,4R)-4-[3(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1,3-thiazol-2-ylthio)ethyl] pipéridine-3-carboxylate de méthyle, et de 0,33 cm² de soude aqueuse 5N dans 3 cm² de méthanol est chauffé à une température voisine de 60°C, sous agitation, pendant 18 heures. Après refroidissement, le mélange réactionnel est mélange sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C; le résidu est repris dans 6 cm² d'eau, puis lavé avec 6 cm² d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est mélangée à sec sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 80°C. Le résidu obtenu est trituré dans 5 cm² de dichlorométhane, puis acidifé par addition de 1 cm² d'éther diisopropylique

achtorometane, puts acidatie par addition de 1 cm d'ether discopropylique chlorhydrique 3,3 N. L'insoluble est filtré, lavé par 2 fois 3 cm² d'un mélange de dichlorométhane-méthanol (90/10 cn volumes). Le filtrat est mélange sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C. On obtient 0,19 g de dichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-44/3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-

PCT/FR00/02541

211

yl)propyl]-1-[2-(1,3-thiazol-2-ylthio) ethyl]pipéridine-3-carboxylique, sous forme d'un solide amorphe de couleur beige, fondant vers 75°C en devenant pâteux.

CD,COOD 44, à une température de 373K, 8 en ppm) : de 1,35 à 2,15 et de 2,50 à Spectre de R.M.N. IH (400 MHz, (CD,),SO d6 avec ajout de quelques gouttes de 3,70 (mt : 16H); 3,94 (s : 3H); 5,28 (mt : 1H); de 7,40 à 7,75 (mt : 5H); 7,99 (d,

J=9 Hz:1H); 8,72 (d, J=5 Hz:1H).

4-[3-(R,S)-Hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1,3thiazol-2-yithio)éthyi] pipéridine-3-carboxylate de méthyle

En opérant par analogie avec l'exemple 5, mais à partir de (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6carboxylate de méthyle et de borohydrure de sodium, on obtient 0,17 g de (3R,4R)-4méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1,3-thiazol-2-ylthio)éthyl]pipéridine-3-2

2

[3(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-vl)propyl]-1-[2-(1,3-thiazol-2-ylthio)ethyl] pipéridine-3-carboxylate de méthyle, sous forme d'une huile visqueuse de couleur Spectre infra rouge (CCl,): 3550-3150 cm⁻¹ v OH alcool; 2949 cm⁻¹ vCH

aliphatiques;1736 cm⁻¹ vC=0;1228 cm⁻¹ v C-0 éther;1031cm⁻¹ v C-0 alcool; 854 cm⁻¹ yCH quinoline. 12

Le (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1,3-thiazol-2-ylthio) éthyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle peut être préparé par analogie avec l'exemple 4, à partir de (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl] pipéridine-3-carboxylate de méthyle et de 2-(2-chloro-éthylthio)-thiazole. 20

Le 2-(2-chloro-éthylthio)-thiazole peut être préparé de la manière suivante :

Dans une solution agitée de 1,47 g de 2-mercaptothiazole et de 1,95 g de carbonate de potassium dans 12,5 cm3 de diméthylformamide, on coule à une température voisine de 20°C, 1,2 cm² de 1-bromo-2-chloroéthane. Le mélange est ensuite agité pendant 2 heures à une température voisine de 20°C. L'insoluble est filtré, lavé par 2 fois 5 cm' de diméthylformamide. Le filtrat est coulé sur un mélange de 50 g de glace pilée et 50 cm² d'eau distillée, puis on ajoute 50 cm² d'éther éthylique, le mélange est d'éther éthylique. Les phases éthérées réunies, sont lavées par 2 fois 25 cm² d'eau, puis séchées sur sulfate de magnésium. Après filtration sur papier, la solution agité, puis décanté. La phase aqueuse est décantée, puis extraite par 2 fois 25 cm3 9 25

PCT/FR00/02541 WO 01/25227

213

organique est mélangée sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C. On obtient 2,11 g de 2-(2-chloro-éthyithio)-thiazole, sous forme d'une huile mobile de couleur jaune.

Exemple 24

Dichlorhydrate de l'acide (3R,4R)- 4-[3-(R,5)-hydroxy 3-(6-méthoxyquinolin-4yl)propyl]-1-[2-(2-thiênyithio)éthyl] pipéridine-3-carboxylique

yl)propyl]-1-[2-(2-thiényllthio)éthyl] pipéridine-3-carboxylate de méthyle, 3,5 cm² de méthanol, et 0,54 cm3 de soude aqueuse 5N est chauffé sous agitation à une pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C, le résidu obtenu est mélange de dichlorométhane-méthanol (90/10 en volumes). L'insoluble est filtré, Un mélange de 0,45 g de (3R,4R)- 4-[3-(R,S)-hydroxy 3-(6-méthoxyquinolin-4température voisine de 60°C pendant 20 heures. Après mélange des solvants sous repris dans 3 cm² d'une solution aqueuse 6N d'acide chlorhydrique. La solution est mélangée dans les mêmes conditions, puis le résidu obtenu est trituré dans un lavé 2 fois par 1 cm³ de ce mélange. Le filtrat est séché sur sulfate de sodium, puis concentré sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C. Après séchage à l'air, on obtient 0,16 g de dichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)hydroxy 3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thienyllthio)ethyl] piperidine-3carboxylique, sous la forme d'un solide beige fondant, en se ramollissant, vers

12

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD_i),SO d6 avec ajout de quelques gouttes de

20

(28:3H); de 5,40 à 5,63 (mt: 1H); de 7,05 à 7,15 (mt: 1H); de 7,25 à 7,40 (mt: CD,COOD d4, 5 en ppm) : de 1,35 à 2,30 et de 2,80 à 3,75 (mts : 16H) ; 3,98 et 4,00 1H); de 7,50 à 7,80 (mt: 3H); 8,00 (mt: 1H); 8,24 (d large, J = 9 Hz: 1H); 9,05 (d, J = 5 Hz : 1H).

4-[3-(R,S)-hydroxy 3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2thiénylthio)éthyl] pipéridine-3-carboxylate de méthyle (3R,4R)-

25

méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle et de borohydrure de sodium, on obtient 0,95,g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)hydroxy 3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thienylthio)ethyl]piperidine-3-En opérant par analogie avec l'exemple 5, mais à partir de (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6carboxylate de méthyle sous la forme d'une huile orange.

3

Spectre infra rouge (CH,Cl,): 3600-3150 cm⁻¹ v OH alcool; 2951 cm⁻¹ vCH aliphatiques;1732 cm⁻¹ vC=0;1228 cm⁻¹ v C-0 éther;1031cm⁻¹ v C-0 alcool; 847 cm" yCH quinoline.

Le (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl] pipéridine-3-carboxylate de méthyle peut être préparé par analogie avec l'exemple 4, à partir de (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3carboxylate de méthyle et de 2-(2-chloro-éthylthio)-thiophène.

Le 2-(2-chloro-éthylthio)-thiophène peut être préparé de la manière suivante :

ន

Dans une solution agitée 8,25 cm3 de solution aqueuse de soude à 20 % et de 14,6 cm² de 1-bromo-2-chloro-éthane on coule sous agitation à une température voisine de 20°C 4,72 cm² de thiophène-2-thiol. Le mélange est ensuite agité pendant éthylique, la phase organique est lavée par de l'eau, puis séchée sur sulfate de magnésium. Après filtration sur papier, la solution organique est mélangée sous éluant par un mélange de cyclohexane-acétate d'éthyle (95/5 en volumes). On obtient 6 heures à une température voisine de 20°C. On ajoute ensuite 40 cm³ d'éther pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous pression réduite à 50 kPa d'azote sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µ; diamètre 4,5 cm; poids de silice 250 g), en 7,27 g de 2-(2-chloro-éthylthio)-thiophène, sous forme d'une huile mobile de couleur aune.

5

Exemple 25

20

Dichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-(6-méthoxyquinolin-4yl)propyl]-1-[3-(3-fluorophényl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylique

refroidissement, la solution obtenue est concentrée sous pression réduite (2 kPa), à dans 15 cm' de dioxanne est additionnée de 2,1 cm' de soude aqueuse 5N, puis une température voisine de 45°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous pression d'argon (50 kPa) sur une colonne de gel de silice Amicon de chloroforme, méthanol et ammoniac (24/12/1 en volumes) et en recueillant des Une solution de 1,3 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-(6-méthoxyquinolin-4yl)propyl]-1-[3-(3-fluorophényl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle chauffée à une température voisine de 60°C pendant 16 heures. Après (granulométrie 20-45 μ ; diamètre 4 cm ; hauteur 24 cm), en éluant par un mélange fractions de 30 cm². Les fractions 41 à 58 sont réunies, puis mélangées sous pression 32 2

PCT/FR00/02541 WO 01/25227

214

obtenu est filtré puis séché à poids constant sous pression réduite (2 kPa), à une d'une solution éther chlorhydrique IN. Après 5 minutes d'agitation, les solide température voisine de 40°C. On obtient 820 mg de dichlorhydrate de l'acide réduite (2 kPa), à une température voisine de 40°C. On obtient 1,0 g d'une meringue qui est mise en solution dans 8 cm² d'acétone. Cette solution est ajoutée à 5 cm3 (3R,4R)4-[3-(R,S)-bydroxy-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-

s

CD,COOD d4, 8 en ppm): de 1,35 à 2,30 et de 2,90 à 3,65 (mts: 12H); 3,99 (s: 3H); de 4,20 à 4,50 (mt: 2H); de 5,40 à 5,60 (mt: 1H); de 7,25 à 7,70 (mt: 5H); Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD,),SO d6 avec ajout de quelques gouttes de fluorophényl)prop-2-ynyl] pipéridine-3-carboxylique sous forme d'un solide blanc de 7,70 à 7,80 (mt: 1H); 7,99 (mt: 1H); 8,20 (d, J = 9 Hz: 1H); 9,01 (d large, hygroscopique. 2

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-bydroxy-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3fluorophényl)prop-2-ynyl]pípéridine-3-carboxylate de méthyle 15

J=5 Hz: 1H).

de méthanol, on ajoute en deux portions, à une température voisine de 20°C et sous atmosphère inerte, 0,193 g de borobydrure de sodium. Le mélange est ensuite agité pendant 3 heures à une température voisine de 20°C. Puis, on ajoute 10 cm² d'eau distillée en maintenant la même température. Le mélange, est concentré sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est repris dans 25 cm³ d'eau distillée. Le mélange est extrait par 150 cm³ au total de A une solution agitée de 2 g de (3R,4R)-4-[3-oxo-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluorophényl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 30 cm 20

30 cm³ d'eau puis séchées sur sulfate de magnésium. Après filtration sur papier, puis on obtient 1,8 g d'une meringue qui est purifiée par chromatographie sous pression dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, puis lavées à trois reprises par mélange du solvant sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C, atmosphérique sur une colonne de gel de silice Amicon (granulométrie 20-45 µ; diamètre 3 cm; hauteur 30 cm), en éluant par de l'acétate d'éthyle et en recueillant des fractions de 50 cm². Les fractions 17 à 28 sont réunies, puis mélangées sous pression réduite (2 kPa), à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 1,4 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluoro 25 30

phényl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle sous la forme d'une meringue jaune clair.

Le (3R,4R).4-[3-oxo-(6-méthoxyquinolin.4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluorophényl)prop-2ynyl] pipéridine-3-carboxylate de méthyle peut être obtenu de la manière suivante : A une solution agitée de 1,97 g de (3R,4R)-4-[3-oxo-(6-méthoxyquinolin-4-yl) 0,191 g d'iodure cuivreux. On ajoute ensuite 0,90 cm² de 3-fluoroiodobenzène, puis chromatographie sous pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice d'acétonitrile, on ajoute, sous atmosphère inerte, à une température voisine de 20°C, 0,404 g de tétrakis(triphényl-phosphine) palladium, 0,118 g de triphénylphosphine et 1,40 cm' de triéthylamine. Le mélange est agité pendant 15 heures à une température voisine de 20°C, puis filtré sur celite. Le gâteau est lavé par 3 fois 10 cm3 d'acétonitrile. Les filtrats réunis sont concentrés sous pression réduite (2 kPa), à une température voisine de 40°C. On obtient 4,3 g d'une huile que l'on purisie par (granulométrie 20-45 µ; diamètre 3 cm; hauteur 60 cm), en éluant par l'acétate d'éthyle, et en recueillant des fractions de 50 cm2. Les fractions 21 à 42 sont réunies, mélangées sous pression réduite (2 kPa), à une température voisine de 35°C. On obtient 2 g de (3R,4R)-4-[3-oxo-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluoro phényl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle sous forme d'une huile de propyl]-1-(prop-2-ynyl)pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans

10

15

Le (3R,4R)-4-[3-oxo-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(prop-2-ynyl)piperidine-3carboxylate de méthyle peut être obtenu de la manière suivante : 20

diméthylformamide anhydre, et sous atmosphère inerte, on ajoute, à une température voisine de 20°C, 19,6 cm² de triéthylamine, puis au bout de 45 minutes, 3,95 cm² de bromure de propargyle dilués dans 5 cm3 de diméthylformamide anhydre. Après 15 minutes d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange est chauffé pendant 4 heures à une température voisine de 45°C. Après refroidissement, le mélange réactionnel est versé dans un mélange de 150 cm³ d'acétate d'éthyle et 150 cm³ d'eau distillée. Le mélange est agité quelques minutes, puis la phase organique est décantée. La couche aqueuse est extraite par 2 fois 150 cm¹ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées par 3 fois 200 cm² d'eau distillée, séchées sur sulfate de sodium. Après filtration, puis mélange du solvant sous pression réduite (2 kPa), à une température voisine de 40°C, on obtient 13,8 g d'une huile que l'on purifie par chromatographie sous pression d'argon (50 kPa), sur une A une suspension agitée de 15 g de dichlorhydrate de (3R,4R)-4-[3-oxo-(6-methoxyquinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-3-carboxylate de méthyle, dans 150 cm 35

30

PCT/FR00/02541

WO 01/25227

216

la fraction 40 puis par de l'acétate d'éthyle pour les suivantes et en recueillant des colonne de gel de silice (granulométrie 40-63 µ; diamètre 5 cm; hauteur 34 cm), en éhuant par un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane (9/1 en volumes) jusqu'à fractions de 50 cm3. Les fractions 23 à 70 sont réunies, puis mélangées sous pression réduite (2 kPa), à une température voisine de 45°C. On obtient 8,2 g (3R,4R)-4-[3oxo-(6-méthoxyquinolin.4-yl)propyl]-1-(prop-2-ynyl)pipéridine-3-carboxylate méthyle, sous forme d'huile de couleur orangée.

s

(3R,4R)-4-[3-oxo-(6-methoxy-quinolin-4-yl)-propyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle, peut être obtenu comme décrit à l'exemple 5 ę dichlorhydrate ន

Exemple 26

10

Dichlorbydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-(6-méthoxyquinolin-4yl)propyl]-1-[3-(thlén-2-yl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylique

13 cm² de dioxanne est additionnée de 2 cm² de soude aqueuse 5N, puis chauffée à yl)propyl]-1-[3-(thién-2-yl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans acidifiée à un pH voisin de 1 par addition d'acide chlorhydrique 5N. Après 12 heures repris dans 50 cm³ d'acétone. La solution obtenue est concentrée sous pression réduite Une solution de 1,3 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-bydroxy-(6-méthoxyquinolin-4une température voisine de 60°C pendant 3 heures. Après refroidissement, la solution obtenue est concentrée sous pression réduite (2 kPa), à une température voisine de 45°C. Le résidu obtenu est repris dans 75 cm² d'eau distillée. La phase aqueuse est lavée par 75 cm² au total de dichlorométhane. La phase aqueuse est concentrée jusqu'à un volume voisin de 10 cm³, refroidie à une température voisine de 5°C puis pression réduite (2 kPa), à une température voisine de 45°C. Le résidu obtenu est d'agitation à une température voisine de 20°C, la phase aqueuse est concentrée sous 15 20

- (2 kPa), à une température voisine de 45°C. Le résidu obtenu est purifié par fractions de 15 cm3. Les fractions 19 à 53 sont réunies, puis mélangées sous pression chromatographie sous pression d'argon (50 kPa) sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µ; diamètre 3 cm; hauteur 30 cm), en éluant par un mélange de chloroforme, méthanol et ammoniac (24/12/1 en volumes) et en recueillant des réduite (2 kPa), à une température voisine de 40°C. On obtient 0,8 g d'une meringue 25
- qui est mise en solution dans 7 cm² de dichlorométhane. Cette solution est ajoutée à 9 cm3 d'une solution d'éther chlorhydrique IN. Après 5 minutes d'agitation à une température voisine de 20°C, le solide obtenu est filtré, lavé par 50 cm² au total 20

PCT/FR00/02541

217

d'oxyde de diéthyle puis séché à poids constant sous pression réduite (2 kPa), à une température voisine de 40°C. On obtient 0,92 g de dichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-4{3-(R,S)-hydroxy-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(thién-2-yl)prop-2-yny]} pipéridine-3-carboxylique sous la forme de cristaux de couleur blanc casse.

- Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, CD₂OD d4, 6 en ppm): de 1,50 à 2,30 (mt: 7H); 3,06 et 3,11 (2 mts: 1H); de 3,15 à 3,95 (mt: 4H); 4,03 et 4,04 (2s: 3H); de 4,15 à 4,45 (mt: 2H); 5,55 et 5,66 (2 mts: 1H); 7,94 (mt: 1H); 7,37 (mt: 1H); 7,51 (d, 1 = 5 Hz: 1H); 7,62 et 7,69 (2s larges: 1H); 7,77 (dd, 1 = 9 et 2 Hz: 1H); de 8,10 à 8,20 (mt: 2H); 8,92 et 8,94 (mt: 1H).
- 10 (3R,4R).4-[3-(R,S)-hydroxy-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thién-2-yl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle

A une solution agritée de 1,6 g (3R,4R)-4-[3-oxo-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1. [3-(thién-2-yl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 15 cm² de méthanol, on ajoute en une portion, à une température voisine de 20°C et sous amosphère inerte, 0,15 g de borohydrure de sodium. Le mélange est ensuite agité pendant 2,5 heures à une température voisine de 25°C. Puis, on ajoute goutte à goutte en approximativement 10 minutes, 15 cm² d'eau distillée en maintenant à une température voisine de 15°C. Le mélange est concentré sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est repris dans 20 cm² d'eau distillée. Le mélange est extrait par 100 cm² au total de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de sodium puis mélangées sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C. Le solide obtenu est purifié par chromatographie sous pression d'argon (50 kPa) sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µ; dianètre 3 cm; hauteur 35 cm), en éluant par un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane (8/2 en volumes) et en recueillant des fractions

30

15

- (granulométrie 20-45 μ; diamètre 3 cm; hauteur 35 cm), en éluant par un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane (8/2 en volumes) et en recueillant des fractions de 15 cm². Les fractions 38 à 59 sont réunies, puis mélangées sous pression réduite (2 kPa), à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 1,3 g (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thién-2-yl)prop-2-ynyl] pipéridine-3-carboxylate de sous la forme d'une meringue.
- 30 Le (3R,4R)-4-[3-oxo-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thién-2-yl)prop-2-ynyl] pipéridine-3-carboxylate de méthyle peut être obtenu de la manière suivante:

A une solution agitée de 1,97 g de (38,48)-4-[3-oxo-(6-méthoxyquinolin-4-yl) propyl]-1-(prop-2-ynyl)pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 40 cm²

WO 01/25227

PCT/FR00/02541

218

d'acétonitrile, on ajoute, sous atmosphère inerte, à une température voisine de 20°C, 0,404 g de tétrakis (triphénylphosphine)palladium, 0,118 g de triphénylphosphine et 0,191 g d'iodure cuivreux. On ajoute ensuite 0,84 cm² de 2-iodothiophène, puis 1,40 cm² de triéthylamine. Le mélange est agité pendant 48 heures à une température voisine de 20°C, puis filtré sur celite. Le gâteau est lavé par de l'acétonitrile. Les filtrais réunis sont concentrés sous pression réduite (2 kPa), à une température voisine de 40°C. On obtient 4,2 g d'une huile que l'on purifie par chromatographie sous pression d'argon (50 kPa), sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µ; diamètre 3 cm; hauteur 30 cm), en éluant par un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane (8/2 en volumes), et en recueillant des fractions de 15 cm². Les fractions 16 à 32 sont réunies, mélangées sous pression réduite (2 kPa), à une température voisine de 35°C. On obtient 1,6 g de (3R,4R)-4-[3-oxo-(6-méthoxyquinolin-4-yl) propyl]-1-[3-(thién-2-yl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle sous forme d'une huile de couleur orange.

15 (3R,4R)-4-[3-oxo-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(prop-2-ynyl)pipéridine-3-carboxylate de méthyle peut être obtenu comme indiqué à l'exemple 25

Exemple 27

Monochlordydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-(6-méthoxyquinolin-4yf) propyl]-1-[3-(thien-2-yf)prop-2-ynyl]plpéridine-3-carboxylique Une solution de 1,6 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thién-2-yl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 16 cm² de dioxame est additionnée de 2,5 cm² de soude aqueuse 5N, puis chauffèe à une température voisine de 60°C pendant 50 heures. Après refroidissement, la solution obtenue est concentrée sous pression réduite (2 kPa), à une température voisine de 45°C. Le résidu obtenu est repris dans 50 cm² d'acétone puis concentré sous pression réduite (2 kPa), à une température voisine de 45°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous pression d'argon (50 kPa) sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 μ; diamètre 3,5 cm; hauteur 34 cm), en éluant par un mélange de chloroforme, méthanol et ammoniac (24/12/1 en volumes) et en recueillant des

fractions de 15 cm². Les fractions 16 à 28 sont réunies, puis mélangées sous pression réduite (2 kPa), à une température voisine de 40°C. Le solide est repris dans de l'acétone puis concentré sous pression réduite (2 kPa), à une température voisine de 45°C. On obtient 0,72 g d'une meringue qui est mise en solution dans 8 cm² de

le solide obtenu est filtré, puis séché à poids constant sous pression réduite (2 kPa), à dichlorométhane. Cette solution est ajoutée à 8 cm³ d'une solution d'éther une température voisine de 40°C. On obtient 0,74 g de monochlorhydrate de l'acide ynyl]pipéridine-3-carboxylique sous la forme de cristaux de couleur blanc cassé (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thién-2-yl)prop-2chlorbydrique IN. Après 15 minutes d'agitation à une température voisine de 20°C, fondant à 166°C.

3,05 à 3,45 (mt : 5H); 3,98 (s : 3H); 4,25 (AB limite : 2H); 6,31 (mt, J_{19} = 16 Hz : Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD_j), SO d6, à une température de 383K, 5 en IH); 7,12 (dd, J = 5 et 3,5 Hz: IH); de 7,35 à 7,45 (mt: 2H); de 7,45 à 7,55 (mt: ppm): 1,68 (mt: 2H); 1,87 (mt: 1H); 1,89 (mt: 1H); de 2,05 à 2,25 (mt: 3H); de 2H); 7,64 (d, J = 5 Hz: 1H); 8,05 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,80 (d, J = 5 Hz: 1H).

9

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-Auoro-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thién-2yl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle

yl)propyl]-1-[3-(thién-2-yl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle sous atmosphère inerte dans 50 cm¹ de dichlorométhane on additionne goutte à goutte en soufre dans 10 cm³ de dichlorométhane. Après 9 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est refroidi à une température voisine de 10°C et 60 cm3 d'une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium est ajoutée en approximativement 15 minutes. La phase organique est décantée puis lavée avec 300 cm² au total d'eau distillée. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée puis concentrée sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous pression d'argon (50 kPa) sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µ; diamètre 4 cm; en volumes) et en recueillant des fractions de 15 cm³. Les fractions 34 à 65 sont A une solution de 3,4 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-bydroxy-(6-méthoxyquinolin-4approximativement 15 minutes une solution de 1,14 cm² de diéthylamino trisulfure de hauteur 31 cm), en éluant par un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane (1/1 réunies, puis mélangées sous pression réduite (2 kPa), à une température voisine de 40°C. Le solide est repris dans de l'acétone puis concentré sous pression réduite (2 kPa), à une température voisine de 45°C. On obtient 1,8 g de 0.74 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thién-2-yl)prop-2-15 20 35 30

PCT/FR00/02541 WO 01/25227

220

Le (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thién-2-yl) prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle peut être préparé comme décrit à l'exemple 26.

Exemple 28

Dichlorbydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-(6-méthoxyquinolin-4-yl) propyl]-1-(3-(3-fluorophényl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxyllque

yl)propyl]-1-[3-(3-fluorophényl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle reduite (2 kPa), à une température voisine de 45°C. Le résidu obtenu est punifié par (granulométrie 20-45 µ; diamètre 2,8 cm; volume: 150 cm²), en éluant par un Une solution de 1,48 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-(6-méthoxyquinolin-4dans 15 cm² de dioxanne et de 2,4 cm² de soude aqueuse 5N, est chauffée à une température voisine de 60°C pendant 17 heures. Après refroidissement, la solution obtenue est concentrée sous pression réduite (2 kPa), à une température voisine de 45°C. Le résidu obtenu est repris dans 50 cm² d'acétone puis concentré sous pression chromatographie sous pression atmosphérique sur une colonne de gel de silice mélange de dichlorométhane, méthanol et ammoniac (120/20/3 en volumes) et en réunies, puis mélangées sous pression réduite (2 kPa), à une température voisine de 40°C. Le solide est repris dans 25 cm³ d'acétone puis on ajoute 5 cm³ d'une solution d'éther chlorhydrique IN et 20 cm³ d'oxyde de diéthyle. Après 2 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, le solide obtenu est filtré, puis séché à poids recueillant des fractions de 20 cm². Les fractions contenant le produit attendu sont constant sous pression réduite (2 kPa), à une température voisine de 40°C. On obtient 0.6 g de dichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-(6-méthoxyquinolin-4yl)propyl]-1-[3-(3-fluorophényl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylique sous la forme 2 15 2 25

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₂),SO d6, à une température de 373K, 8 en ppm): de 1,55 à 1,95 (mt: 3H); de 2,00 à 2,30 (mis: 4H); de 3,15 à 3,50 (mt: d'un solide.

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3fluorophényl) prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle

5H); 3,99 (s: 3H); 4,31 (AB limite: 2H); 6,38 (mt, Jy = 47 Hz: 1H); de 7,25 à

7,55 (mt : 5H); 7,55 (dd, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 7,60 (d, J = 5 Hz : 1H); 8,12 (d, J =

9 Hz: 1H); 8,84 (d, J = 5 Hz: 1H).

2

ynyl pipéridine-3-carboxylate de méthyle sous la forme d'une huile jaune.

PCT/FR00/02541

221

propyl]-1-[3-(3-fluorophényl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle sous atmosphère inerte dans 75 cm3 de dichlorométhane refroidie à une température voisine de 15°C, on additionne goutte à goutte en approximativement 15 minutes une à ce que la température de dépasse pas 25°C. La phase organique est décantée puis lavée avec 100 cm³ au total d'eau distillée. La phase organique est séchée sur sulfate A une solution de 4,2 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-(6-méthoxyquinolin-4-yl) dichlorométhane. Après 9 heures d'agitation à une température voisine de 25°C, On ajoute 100 cm3 d'une solution saturée en hydrogéno-carbonate de sodium en veillant de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µ; diamètre 4 cm; hauteur 42 cm), en éluant par de l'acétate d'éthyle et en recueillant des solution de 1,4 cm' de diéthylamino trisulfure de soufre dans 5 cm' de fractions de 70 cm². Les fractions 19 à 35 sont réunies, puis mélangées sous pression réduite (2 kPa), à une température voisine de 40°C. Le solide est repris dans de l'acétone puis concentré sous pression réduite (2 kPa), à une température voisine de 45°C. On obtient 3,1 g (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluorophényl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle sous la forme d'une huile jaune.

9

13

'n

20 Le (3R,4R)-4-[3-(R,S)-bydroxy-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluoro phényl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle peut être préparé comme décrit à l'exemple 25

Exemple 29

(3R,4R).3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)
25 propylj-1-[3-(thlèn-2-yl)prop-2-ynyl] pípéridine

A un mélange sous agitation de 0,5 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thién-2-yl)prop-2-ynyl] pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 10 cm² de toluène, refroidie à -20°C, on ajoute 4,2 cm² d'une solution à 20 % d'hydrure de diisobutyl aluminium dans le toluène. L'agitation est maintenue 3 heures à cette température puis on ajoute 15 cm² d'une solution saturée de chlorure d'ammonium, maintient l'agitation 15 minutes et laisse remonter la température proche de 20°C. La phase aqueuse est décantée, séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée à sec sous pression

WO 01/25227

PCT/FR00/02541

222

réduite (2 kPa). Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 μ; diamètre 2 cm; hauteur 20 cm), en éluant, sous une pression de 50 kPa d'azote par du dichlorométhane puis un mélange de dichlorométhane et de méthanol (95/5 en volumes) et en recueillant des fractions de 30 cm². Les fractions 14 à 16 sont réunies, puis mélangées sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est repris par 5 cm² de dichlorométhane et filiré. Le filirat est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa). On obtient 0,17 g de (3R,4R)-3-hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thièn-2-yl)prop-2-ynyl] pipéridine sous forme d'une gomme.

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₂),SO d6, δ en ppm): de 1,25 å 1,90 (mt: 8H); 2,22 (mt: 2H); de 2,65 å 2,90 (mt: 2H); de 3,35 å 3,60 (mt: 4H); 3,91 et 3,93 (2s: 3H); 4,29 (mf: 1H); 5,28 (mt: 1H); 5,50 et 5,52 (2d, J = 4,5 Hz: 1H); 7,07 (mt: 1H); 7,28 (dd, J = 4 et 1 Hz: 1H); de 7,35 å 7,45 (mt: 2H); de 7,50 å 7,60 (mt: 2H); 7,95 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,71 (d, J = 5 Hz: 1H).

12

Le (3R,4R).4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thièn-2-yl) prop-2-yuyl] pipéridine-3-carboxylate de méthyle est obtenu comme décrit à l'exemple 26

Exemple 30

20 (3R,4R) 4-[3-(R,S)-Hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propyi]-3-bydroxy méthyl 1-[2-(1,3-thiazol-2-yithio)éthyl]-3-pipéridine

En opérant par analogie avec l'exemple 5, mais à partir de (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1,3-thiazol-2-ylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle et de borohydrure de sodium, on obtient 0,33 g de (3R,4R)-4-

25 [3-(R.S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-3-bydroxyméthyl-1-[2-(1,3-thiazol-2-ylthio)éthyl]-3-pipéridine, sous la forme d'une huile.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD_j),SO d6, \(\delta \) en ppm) : de 1,10 \(\alpha \) 2,20 - de 2,53 \(\alpha \) 2,90 et de 3,30 \(\alpha \) 3,60 (mts : 16H); 2,60 (t, \) = 6,5 Hz : 2H); 3,93 et 3,94 (2s : 3H); 4,26 (mf : 1H); 5,27 (mt : 1H); de 5,50 \(\alpha \),60 (mt : 1H); de 7,35 \(\alpha \) 7,45 (mt : 1H);

30 2H); 7,56 (mt: 1H); 7,63 (d, J=3 Hz: 1H); 7,71 (d, J=3 Hz: 1H); 7,95 (d, J=9 Hz: 1H); 8,72 (d, J=5 Hz: 1H).

PCT/FR00/02541

223

éthyl] pipéridinc-3-carboxylate de méthyle est préparé par analogie avec l'exemple 4 Le (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1,3-thiazol-2-ylthio) de (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3carboxylate de méthyle et de 2-bromo-1-(1,3-thiazol-2-ylthio)éthane.

Le (3R,4R)- 4-[3-oxo 3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl] pipéridine-3-carboxylate de méthyle est préparé comme décrit dans l'exemple 5.

Exemple 31

(3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phénylpropyl)] pipéridine-3-acétique Acide

Un mélange de 0,25 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phénylpropyl)]pipéridine-3-acétate de méthyle et de 0,42 cm² de soude aqueuse 5N dans 5 cm3 de dioxanne est agité pendant 9 jours à une température voisine de 20°C. Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 20°C. On obtient 0,48 g d'une huile que l'on purifie par chromatographie à pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 μ ; Les fractions 5 à 8 sont réunies, puis mélangées sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,18 g d'un produit que l'on purifie sous forme de chlorhydrate : le produit est solubilisé dans un mélange de 5 cm³ d'oxyde diéthylique et de 1 cm³ d'acétone; la solution est additionnée de 0,4 cm³ d'éther chlorhydrique 1N. Le précipité est filtré, séché sous pression réduite (13 Pa), à une [3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phénylpropyl)]pipéridine-3-acétique, sous température voisine de 40°C pendant 1 heure. On obtient 0,14 g d'acide (3R,4R) 4diamètre 1,9 cm; 28 g), en éluant par un mélange chloroforme-méthanolammoniaque à 28 % (12/3/0,5 en volumes), et en recueillant des fractions de 10 cm³ forme d'un solide très hygoscopique de couleur crème. 9 12 2 32

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD_j), SO d6, avec ajout de quelques gouttes de CD,COOD 44, 8 en ppm): de 1,30 à 2,50 et de 2,75 à 3,85 (mts: 20H); 2,63 (t, J=7,5 Hz:2H); 3,93 (8:3H); de 7,20 à 7,30 (mt:3H); 7,30 (t, J = 8 Hz:2H); 7,38 (mt : 2H); 7,44 (dd, J=9 et 2,5 Hz: 1H); 7,96 (d, J=9 Hz: 1H); 8,66 (d, J= 5 Hz: 1H).

(3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phényipropyl)]pipéridine-3acétate de méthyle

30

WO 01/25227

224

PCT/FR00/02541

sur 15 cm² d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. Après extraction par 2 fois 20 cm² de dichlorométhane, les extraits réunis sont lavés par 25 cm² d'eau, puis séchés sur sulfate de magnésium, filtrés et enfin mélangés sous pression réduite (phénylpropyl)]pipéridine-3-acétonitrile dans 10 cm² de méthanol, agitée à une température voisine de 20°C, on fait barboter de l'acide chlorhydrique gazeux anhydre pendant 5 heures. Le mélange est ensuite dilué par 20 cm3 d'eau, puis versé (5 kPa), à une température voisine de 40°C. On obtient 0,27 g de (3R,4R)-4-[3-(6méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phénylpropyl)]pipéridine-3-acétate de méthyle, Dans une solution de 0,3 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3sous forme d'une huile de couleur jaune.

Le (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phénylpropyl)]pipéridine-3acétonitrile peut être obtenu de la manière suivante :

ទ

4-yl)propyl]-1-(3-phénylpropyl)pipéridine dans 50 cm² de diméthylsulfoxyde, on versé sur 500 cm³ d'eau, puis extrait par 2 fois 200 cm³ d'oxyde diéthylique. Les extraits réunis sont séchés sur sulfate de magnésium, filtrés, puis mélangés sous (granulométrie 20-45 µ; diamètre 2 cm; 32 g), en éluant par de l'acétate d'éthyle, et mélangées (5 kPa), à une température voisine de 40°C. On obtient 0,34 g de (3R,4R)-A une solution agitée de 1,3 g de (3R,4R)-3-chlorométhyl-4-[3-(6-méthoxyquinolinajoute 0,565 g de cyanure de sodium, puis l'on chauffe le mélange à une température voisine de 60°C pendant 20 heures. Après refroidissement, le mélange réactionnel est pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie à pression atmosphérique sur une colonne de gel de silice en recueillant des fractions de 15 cm³. Les fractions 12 à 19 sont réunies, puis 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phénylpropyl)]pipéridine-3-acétonitrile sous forme d'une huile de couleur jaune. 15

20

(3R,4R) 3-chlorométhyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3phénylpropyl) pipéridine peut être obtenue de la manière suivante :

25

voisine de 60°C, puis après refroidissement, celui-ci est versé sur 50 cm' d'eau additionnés de 250 g de glace. Après décantation de la phase chloroformique, le chloroforme, on ajoute goutte à goutte, à une température voisine de 20°C, 3,6 cm² de chlorure de thionyle. Le mélange est chauffé pendant 2 heures à une température A une solution agitée de 2,9 g de (3R,4R) 3-hydroxyméthyl-4-[3-(6methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-phénylpropyl)pipéridine, dans 20 cm3 3

mélange est extrait par 100 cm² de dichlorométhane. La phase aqueuse est additionnée de 5 g d'hydrogénocarbonate de sodium, puis extraite par 2 fois 200 cm³ de dichlorométhane. Les extraits organiques sont séchés sur aulfate de magnésium, filtrés, puis mélangés sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C. On obtient 1,3 g de (3R,4R) 3-chlorométhyl-4-[3-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-phénylpropyl)pipéridine, sous forme d'une huile de couleur brune.

L'oxalate de (3R,4R) 3-bydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3phénylpropyl)pipéridine peut être obtenu de la manière suivante:

0,197 g de carbonate de potassium dans 10 cm³ de diméthylformamide anhydre. On ajoute 200 cm3 d'acétate d'éthyle au mélange réactionnel, puis 200 cm3 d'eau. Après décantation de la phase organique, puis lavage par 4 fois 100 cm³ d'eau et une fois magnésium. Après filtration, puis concentration sous pression réduite (5 kPa), à une On agite pendant 4 heures, à une température voisine de 60°C, sous atmosphère d'azote, un mélange de 0,25 g de de (3R,4R) 3-hydroxyméthyl-4-[3-(6méthoxyquinolin-4-yl)propyl] pipéridine, 0,14 cm² de 1-bromo-3-phénylpropane, 100 cm' d'une solution saturée de chlorure de sodium, on sèche sur sulfate de température voisine de 45°C, on obtient 0,31 g d'une huile incolore que l'on purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-63 µ ; diamètre mélange de dichlorométhane-méthanol (90/10 en volumes), et en recueillant des fractions de 10 cm3. Les fractions 8 à 12 sont réunies, concentrées sous pression 2 cm; hauteur 20 cm), en éluant, sous une pression de 50 kPa d'azote, par un réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C. On obtient 0,243 g de 6sous forme d'une huile incolore. Le produit est purifié sous forme d'oxalate que l'on prépare dans l'acétate d'éthyle. On obtient 0,243 g d'oxalate de (3R,4R) 3hydroxymethyl-4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-phénylpropyl), méthoxy-4-[3-(3-hydroxyméthyl-1-phénylpropyl-4-pipéridyl}-propyl] forme d'un solide blanc fondant en se ramollissant à 55°C. 2 13 20 2

La (3R,4R) 3-hydroxyméthyl-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine peut être obtenu comme décrit dans la demande de brevet WO99/37635.

30 Exemple 32

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thlén-3-yl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylique

PCT/FR00/02541

226

Une solution de 0,73 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl) propyl]-1-[3-(thién-3-yl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle, 7,6 cm² de dioxanne et 1,22 cm² de soude aqueuse 5N est chauffée à une température voisine de 60°C, sous agitation pendant 3 heures 30 minutes. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est concentre sous pression

- réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par (granulométrie 40-63μ; diamètre 5 cm; volume silice 120 cm²) en éluant d'abord par 1120 cm² d'un mélange de dichlorométhane-méthanol-acétonitrile (92/8/7 en volumes). On elue ensuite par 224 cm³ du même mélange (mais de composition 92/12/7 en volumes), puis 224 cm3 du même mélange (de composition 92/16/7 en volumes), puis 400 cm³ de mélange dichlorométhane-méthanol (50/50 en volumes) et chromatographie sous pression d'argon (55 kPa) sur une colonne de gel de silice enfin 400 cm3 de méthanol pur. On recueille une fraction de 112 cm3, puis des fractions de 7 cm². Les fractions 173 à 468 sont réunies puis évaporées sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 35°C. On obtient une meringue que l'on sèche sous pression réduite (30 Pa) à une température voisine de 30°C pendant 4 à 5 heures. On obtient 0,33 g d' acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thién-3-yl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-'n ខ្ម 12
 - carboxylique sous forme d'un solide d'aspect meringué, de couleur beige, fondant à 113-115°C.

20

Spectre de R.M.N. 'H (300 MHz, (CD₁),SO d6, 8 en ppm). On observe un mélange de deux disstéréoisomères :

de 1,40 à 1,95 et de 2,30 à 2,95 (mts : 12H); 3,53 et 3,55 (28 : 2H en totalité); 3,90 et 3,92 (28 : 3H en totalité); 5,24 (mt : 1H); de 5,33 à 5,65 (mf étalé : 1H); 7,14 (d, J = 5 Hz : 1H); de 7,30 à 7,45 (mt : 2H); 7,53 et 7,55 (2d, J = 5 Hz : 1H en totalité); 7,60 (dd, J = 5 et 3 Hz : 1H); 7,74 (mt : 1H); 7,94 (d, J = 9,5 Hz : 1H); 8,70 (d, J = 5 Hz : 1H).

25

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-Hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thlén-3yl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle 30 On opère comme pour la préparation du (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl) propyl]-1-[3-(thién-3-yl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle, à partir de 1,2 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(prop-2-ynyl)pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 20 cm³ d'acétonitrile, 0,067 g de

triphénylphosphine, 0,227 g de tétrakis(triphénylphosphine)palladium, 0,115 g 3-iodothiophene et 5 cm³ d'acétonitrile. Le mélange réactionnel est filtré puis le d'iodure cuivreux et 10 cm3 d'acétonitrile puis 0,84 cm3 de triéthylamine, 0,95 g de gâteau est lavé par 30 cm² d'acétonitrile. Le filtrat est évaporé sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est repris par 100 cm² de sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 45°C. On obtient 0,96 g dichlorométhane. La solution organique résultante est lavée par 3 fois 50 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium, filtrée puis concentrée sous pression réduite dans les mêmes conditions que ci-dessus. Le résidu colonne de gel de silice (granulométrie 40-63µ; diamètre 4 cm; volume silice puis des fractions de 10 cm3. Les fractions 73 à 300 sont réunies puis concentrées d'un produit que l'on remet en réaction avec 0,76 g de 3-iodothiophène, 0,092 g température voisine de 20°C pendant 16 heures. Le mélange réactionnel est filtré ; le gâteau est lavé par 30 cm² d'acétonitrile. Le filtrat est concentré sous pression réduite cm' de dichlorométhane; la solution est lavée par 3 fois 25 cm' d'une solution obtenu est purifié par chromatographie sous une pression d'argon de 55 kPa, sur une d'iodure cuivreux, 0,054 g de triphénylphosphine, 0,67 cm² de triéthylamine et 0,181 g de tétrakis(triphénylphosphine)palladium dans 27 cm³ d'acétonitrile à une (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est solubilisé dans 50 saturée de chlorure de sodium, décantée puis séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 35°C. On obtient 1,15 g d'un résidu que l'on purifie par chromatographie sous une pression d'argon de 55 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-63μ; diamètre 220 cm³) en éluant par de l'acétate d'éthyle. On recueille une fraction de 180 cm³,

9

15

8

yl)propyl]-1-[3-(thién-3-yl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle, sous 30 forme d'une meringue de couleur jaune.

Spectre infra rouge (CCI,) 3600-3200 cm⁻¹ vOH; 2950 cm⁻¹ vCH aliphatiques; 1739

cm" v C=0; 1241 cm" v C-0 éther 626 cm" y CH thiophène

4 cm; volume silice 120 cm) en éluant par l'acétate d'éthyle. On recueille d'abord

32

une fraction de 110 cm² puis des fractions de 8 cm². Les fractions 68 à 260 sont réunies, concentrées sous pression réduite (2 kPs) à une température voisine de 45°C. On obtient 0,73 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-

(3R,4R)-4-{3-(R,S)-Hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yi)propyi}-1-(prop-2ynyl)pipéridine-3-carboxylate de méthyle

WO 01/25227 PCT//PR00/02541

228

Une suspension de 2,45 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl) propyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle, 2,1 g de carbonate de potassium, 0,95 g d'iodure de potassium, 0,6 cm² de bromure de propargyle dans 50 cm²

d'acétonitrile est agitée pendant 40 heures à une température voisine de 20°C, en atmosphère inerte. Après filtration de la masse réactionnelle, le filtrat est évaporé sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45µ; diamètre 2,5 cm; masse 50 g) en éluant par de l'acétate d'éthyle et en recueillant des fractions de 60 cm². Les fractions 6 à 12 sont réunies puis concentrées sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 1,35 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(prop-2-ynyl)pipéridine-3-carboxylate de méthyle, sous forme d'une gomme.

Spectre infra rouge (CCl,) 3600-3200 cm² vOH; 3311 cm² v CH acétylénique ; 2950 cm² vCH aliphatiques; 1740 cm² v C=O ; 1242 cm² v C-O éther

 Le 3-iodothiophène peut être préparé selon N.A PETASIS et coll., SYNLETT., 141, (1988).

Exemple 33

Acide (3R,4R)-4-[3-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio) éthyl]pipéridine-3-carboxylique, diastéréoisomère A et acide (3R,4R)-4-[3-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-

thienyithio)ethyllpiperidine-3-carboxylique, diastereoisomère B.

2

1,36 g d'acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thietnylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique dissous dans 100 cm² de dichlorométhane sont chromatographiés sur une colonne de 35 cm et de 6 cm de diamètre conditionnée avec 700 g de silice (granulométrie 5-15 µ) de DAISO. L'élution est effectuée à l'aide d'un mélange dichlorométhane-méthanol (928 en volumes) contenant 0,05 % de triéthylamine. Le débit est de 90 cm² par minute et la détection effectuée en ultra violet à 280 nm. Cette opération conduit à l'obtention des deux diastéréoisomères. Les fractions correspondant au premier sont concentrées à sec sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,28 g d'acide (3R,4R)-4-[3-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-

[2-(2-thiénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique, diastéréoisomère A. ($a_{\mathbf{p}}^{\mathbf{n}}$ =-

PCT/FR00/02541

229

73,8°+/-1,4, dans le dichlorométhane à 0,5 %), sous forme d'une meringue de couleur jaune. Les fractions correspondant au second disstéréoisomère sont traitées comune précédemment. On obtient 0,46 g d'acide (3R,4R)-4-[3-bydroxy-3-(6-méthoxy-quinolin-4-y)]propy]]-1-[2-(2-thiftoylthio)éthy][pipéridine-3-carboxylique, disstéréoisomère R (a "=+71,24,1,2 dans le dichlorométhane à 0,8 %), sous

diastéréoisomère B. $(\alpha_b^{32} + 71,2^{4}/-1,2)$, dans le dichlorométhane à 0,5 %), sous forme d'une meringue jaune.

dissibratesisometer A: Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD)₂SO, δ en ppm): de 1,35 à 1,75 et 1,94 (mis: 7H); 2,22 (mt: 1H); 2,36 (d large, J = 10,5 Hz: 1H); de 2,50 à 2,65 (mt: 1H); 2,61 (t, J = 7 Hz: 2H); 2,76 (mt: H); de 2,85 à 3,05 (mt: 1H); 2,98 (mt: 2H); 3,95 (s: 3H); 5,22 (mt: 1H); 5,51 (d large, J = 4,5 Hz: 1H); 7,07 (dd, J = 5 et 4 Hz: 1H); 7,22 (d large, J = 4 Hz: 1H); 7,36 (mt: 1H); de 7,35 (mt: 1H); 7,67 (mt: 2H); 7,64 (d large, J = 5 Hz: 1H); 7,95 (d, J = 9,5 Hz: 1H); 8,72 (d, J = 5,73; 1H); 7,95 (d, J = 9,5 Hz: 1H); 8,72 (d, J = 5,73; 1

2

diastérfoisomète B: Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD_i),SO, δ en ppm): de 1,20 à 1,95 (mts: 7H); 2,22 (mt: 1H); 2,39 (d large, J = 10,5 Hz: 1H); de 2,50 à 2,95 (mt: 3H); 2,60 (t, J = 7 Hz: 2H); 2,97 (mt: 2H); 3,92 (s: 3H); 5,25 (mt: 1H); 5,51 (mf: 1H); 7,06 (dd, J = 5 et 3,5 Hz: 1H); 7,20 (dd, J = 3,5 et 1,5 Hz: 1H); 7,40 (mt: 2H); 7,53 (d, J = 5 Hz: 1H); 7,63 (dd, J = 5 et 1,5 Hz: 1H); 7,93 (d, J = 10 Hz: 1H); 8,70 (d, J = 5 Hz: 1H).

12

20 Exemple 34

Dichlorbydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4yl)propyl]-1-[2-(terdobutylthlo)éthyl]pipéridine-3-carboxylique A une solution de 0,26 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl) propyl]-1-[2-(tertioburylthio)ethyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 5 cm² de méthanol, on ajoute sous agitation et sous atmosphère inerte, 1 cm² de soude aqueuse 5 N. Après chauffage de la solution à une température voisine de 60°C, puis refroidissement à température ambiante, la masse réactionnelle est évaporée sous pression réduite (2,8 kPa) à une température voisine de 60°C. Le résidu obtenu est repris par 5 cm² d'eau distillée, puis on ajoute 5 cm² d'acide chlorhydrique concentré (d=1,18). Le mélange est évaporé sous pression réduite (2,8 kPa) à une température voisine de 60°C. Le résidu obtenu est repris dans 4 cm² d'un mélange de dichlorométhane-méthanol (90/10 cn volumes). Le précipité blanc obtenu est filtré, lavé par 2 fois 2 cm² de ce même mélange. Le filtrat est concentré sous pression

ဓ

32

WO 01/25227

PCT/FR00/02541

230

réduite (2,8 kPa) à une température voisine de 40°C. Le produit obtenu est séché sous pression réduite (16 Pa) à une température voisine de 60°C. On obtient 0,29 g de dichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl) propyl]-1-[2-(tertiobutylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique, sous forme d'un solide de couleur beige fondant en se ramollissant au voisinage de 169°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, $(CD_j)_j$ SO d6 à une température de 383K, δ en ppm). On observe un mélange de deux disstéréoisomères :

1,34 et 1,36 (2s: 9H en totalité); de 1,40 à 2,35 et de 2,90 à 3,70 (mis: 12H); 3,00 (t large, J = 8 Hz: 2H); 3,26 (t, J = 8 Hz: 2H); 4,01 (s: 3H); 5,40 (mi: 1H); de 7,55 à 7,70 (mi: 2H); 7,82 (mi: 1H); 8,22 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,88 (d, J = 5 Hz: 1H); de 10,90 à 11,45 (mf étalé: 1H).

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-Hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(tertiobutylthio)éthyllpipéridine-3-carboxylate de méthyle

On chauffe pendant 16 heures à une température voisine du reflux, sous agitation et sous atmosphère inerte, 0,717 g de (3R,4R).4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 15 cm² d'acétonitrile et 15 cm² de méthanol avec 0,43 g de 2-chloroéthylteriobutyl sulfure en présence de 0,33 g de carbonate de potassium et 0,4 g d'iodure de potassium. Après refroidissement du mélange réactionnel à une température voisine de 20°C, l'insoluble est filtré. Le filtrat est évanorté sous pression réduite (5 kPa) à une

1'insoluble est filtré. Le filtrat est évaporé sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous une pression d'azote de 100 kPa sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-63 μ; diamètre 3,5 cm; hauteur 35 cm) en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol (97/3 en volumes) et en recueillant des fractions de 35 cm². Les fractions 54 à 70 sont réunies puis évaporées sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,265 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(tertiobutylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle, sous forme d'une laque de couleur brune.

Spectre infra rouge (CCI,) 3530-3100 cm⁻¹ v OH alcool; 2959 cm⁻¹ v CH alphatiques;1736 cm⁻¹ vC=O;1242;1228 cm⁻¹ v C-O éther;1034cm⁻¹ v C-O alcool; 853 cm⁻¹ γCH quinoline

PCT/FR00/02541

231

Le 2-chloroéthyltertiobutyl sulfure peut être préparé par application de la méthode décrite dans le brevet EP 136878.

Exemple 35

Dichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-5 yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique

A une solution de 0,48 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl) propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)ethyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 10 cm² de méthanol on ajoute sous agitation et sous atmosphère inerte 2 cm² de soude aqueuse 5 N. Après 16 heures de chauffage du mélange à une température voisine de 60°C, la masse réactionnelle est évaporée sous pression réduite (2,9 kPa) à une température voisine de 60°C, le résidu obtenu est repris par 4,3 cm² d'eau distillée additionnés de 4,3 cm² d'acide chlorhydrique à 28%. L'insoluble persistant est filtré, puis le filtrat est évaporé dans les mêmes conditions que ci-dessus. Le résidu obtenu est agité dans un mélange de dichlormethane-méthanol (90/10 en volumes). Le précipité résultant est filtré, lavé par 3 fois 2,5 cm² du même mélange. Le filtrat est évaporé sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,48 g de dichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique, sous forme d'une meringue de couleur verte fondant en se ramollissant à une température voisine de 156°C.

53

9

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD)₃SO d δ à une température de 373K, δ en ppm). On observe un mélange de deux diastéréoisomères :

20

de 1,45 à 2,30 et de 2,90 à 3,60 (mus : 20H); 2,98 (t large, J = 7,5 Hz : 2H); 3,22 (mt : 1H); 3,30 (t, J = 7,5 Hz : 2H); 4,00 (s : 3H); 5,37 (mt : 1H); de 7,50 à 7,65 (mt : 2H); 7,77 (mt : 1H); 8,17 (d, J = 9 Hz : 1H); 8,85 (d, J = 5 Hz : 1H).

25

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-Hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yi)propyl]-1-[2-(cyclopentyithio)éthy]]pipéridine-3-carboxylate de méthyle On chauffe pendant 3 h ¼ à une température voisine du reflux, sous agitation et sous atmosphère inerte, 0,717 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-30 yl)propyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 15 cm² d'acétonitrile et 15 cm² de

méthanol avec 0,439 g de 2-chloroéthylcyclopentyl sulfure à 90 % en présence de

WO 01/25227

PCT/FR00/02541

232

0,332 g de carbonate de potassium et 0,4 g d'iodure de potassium. Apres refroidissement du mélange réactionnel à une température voisine de 20°C, l'insoluble est filtré puis lavé par de l'acétonitrile. Le filtrat est évaporé sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par réduite (5 kPa) à une pression d'azote de 100 kPa sur une colonne de gel de

silice (granulométrie 40-63µ; diamètre 3,5 cm; hauteur 45 cm), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol (95/5 en volumes) et en recueillant des fractions de 35 cm². Les fractions 25 à 45 sont réunies puis évaporées sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,48 g de (3R,4R)-4-13-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl] pipéridine-3-carboxylate de méthyle, sous forme d'une laque de couleur vert-foncé.

Spectre infra rouge (CCl,) 3550-3100 cm² v OH alcool; 2951 cm² v CH aliphatiques;1736 cm² vC=O;1242;1228 cm² v C-O éther;1034cm² v C-O alcool; 853 cm² γCH quinoline

15 Le 2-chloroéthylcyclopentyl sulfure peut être préparé par application de la méthode décrite dans la demande de brevet FR 2 395 260.

Exemple 36

Dichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-1-[2-(3-fluorophénylthio)ethylj.4-[3-(6méthoxyquinolin-4-yl)propyljpipéridine-3-acétique Un mélange de 0,48 g de (3R,4R)-1-[2-(3-fluorophénylthio)éthyl]-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-acétate de méthyle dans 10 cm² de dioxanne additionnés de 0,78 cm² de soude aqueuse 5N est agité pendant 20 heures à une température voisine de 60°C. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, la masse réactionnelle est évaporée sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C, puis diluée par 10 cm² d'eau. Le pH est amené à 4 par

température voisine de 40°C, puis diluée par 10 cm² d'eau. Le pH est amené à 4 par addition d'une quanité suffisante d'une solution aqueuse d'acide citrique. Le mélange est évaporé sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C, puis le résidu obtenu est repris par 70 cm² d'eau et 20 cm² d'éthanol. Le mélange est ramené à pH 9, puis évaporé sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 50°C. Après reprise du résidu obtenu par 50 cm² d'un mélange de chloroformeméthanol-ammoniaque à 28 % (12/3/0,5 en volumes), les sels minéraux sont filirés. Le filtrat est évaporé sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 1,2 g d'un produit que l'on purifie par chromstographie sous

pression atmosphérique sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 μ; diamètre 2 cm; hauteur 25 cm) en éluant par un mélange de chloroforime-méthanolammoniaque à 28 % (12/3/0,5 en volumes), et en recueillant d'abord une fraction de 100 cm², puis des fractions d'environ 15 cm². Les fractions 8 à 18 sont réunies puis concentrées sous pression réduite (3 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,31 g d'un produit sous forme d'une meringue de couleur jaune-pâle que l'on agite avec 13 cm² d'acide chlorhydrique aqueux 0,1N pendant 2 heures à une température voisine de 20°C, on èvapore le dioxanne température voisine de 20°C, on èvapore le dioxanne sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. La solution obtenue est congelée puis lyophilisée. On obtient 0,35 g de dichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-1-[2-(3-fluorophénylthio) éthyl]-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-acétique, sous forme de lyophilisat de couleur blanche.

10

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD,),SO d6 à une température de 383K, 6 en ppm): de 1,45 à 1,95 (mt: 8H); 2,33 (dd, J = 16 et 5,5 Hz: 1H); de 2,45 à 2,60 (mt: 1H); de 2,90 à 3,55 (mt: 10H); 4,00 (s: 3H); 7,06 (t large, J = 8 Hz: 1H); 7,28 (d, J = 8 Hz: 1H); 7,46 (d, J = 5 Hz: 1H); 7,48 (d, J = 2,5 Hz: 1H); 7,51 (dd, J = 9,5 et 2,5 Hz: 1H); 8,07 (d, J = 9,5 Hz: 1H); 8,72 (d, J = 5 Hz: 1H); 8,72 (d, J = 5 Hz: 1H); 8,77 (d, J = 9,5 Hz: 1H); 8,77 (d, J = 9,5

15

20 (3R,4R)-1-(2-(3-Fluorophényithio)éthyi].4-[3-(6-méthoxyquinolin.4-yl)propyl]plpéridine-3-acétate de méthyle

Un mélange de 0,76 g de (3R,4R)]-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine3-acétate de méthyle et 0,42 g de 2-(3-fluorophénylthio)éthyl-1-chlorué dans 15 cm²
d'acétonitrile additionnés de 1,4 g de carbonate de potassium et 0,15 g d'iodure de
potassium es chauffé sous agitation et sous atmosphère inerte à une terripérature
voisine de 70°C pendant 20 heures. Après addition de 0,15 g d'iodure de potassium et
5 heures supplémentaires de chauffâge, le mélange réactionnel est refroid à une
température voisine de 20°C, dilué par 15 cm² d'eau puis extrait par 2 fois 20 cm²
d'acétate d'éthyle. Les extraits réunis sont lavés par 30 cm² d'acide chlorhydrique
aqueux N. La solution acide est séparée puis rendue alcaline (pH 8-9) par la quantité
suffisante d'une solution saturée aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium. Le
mélange est extrait par 2 fois 30 cm² d'acétate d'éthyle. Les extraits réunis sont
séchés sur sulfate de magnésium, filtrés puis évaporés sous pression réduite (5 kPa) à
une température voisine de 40°C. On obtient 0,71 g d'une huite que l'on purifie par

WO 01/2527 PCT/FR00/02541

234

chromatographie sous pression atmosphérique sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45µ; diamètre 2,5 cm; volume silice 120 cm²) en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol (99/l en volumes). On recueille d'abord une fraction de 500 cm² puis on recueille des fractions de 15 cm² environ. Les fractions 10 à 20 sont réunies puis évaporées sous pression réduite (5 kPa) à une tempérantre voisine de 40°C. On obtient 0,48 g de (3R,4R)-1-[2-(3-fluorophénylthio)éthyl]-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-acétate de méthyle, sous forme d'une huile de couleur jaune.

Spectre infin rouge (CH₂Cl₂) 2934 ,2861 cm⁻¹ v CH aliphatiques; 2807,2767 cm⁻¹ v CH₂ N(CH₃); 1730 cm⁻¹ vC=O ester; 1242, 1227 cm⁻¹ v C-O éther; 848 cm⁻¹ γCH quinoline

(3R,4R)]-4-[3-(6-Méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-acétate de méthyle

Un mélange de 2,8 g d'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1(tert.butyloxycarbonyl)pipéridine-3-acétique dans 100 cm² de méthanol anhydre
additionnés d'1 cm² d'acide sulfurique à 95 % est chauffé, sous agitation, à une
température voisine de 1'ébullition pendant 2 heures. Après refroidissement à une
température voisine de 20°C la masse réactionnelle est évaporée sous pression réduite
(5 kPa) à une température voisine de 40°C, puis au résidu obtenu on ajoute 20 cm²
d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. Le mélange est
extrait par 4 fois 20 cm² de dichlorométhane. Les extraits réunis sont séchés sur
sulfate de magnésium, filtrés puis évaporés sous pression réduite (5 kPa) à une
température voisine de 40°C. On obtient 2,25 g de (3R,4R)]-4-[3-(6méthoxyquinolin-4-yl) propyl]pipéridine-3-acétate de méthyle, sous forme d'une
huile de couleur brune.

25 Spectre infits rouge (CH,Cl,) 2954 ,2865 cm⁻¹ v CH aliphatiques; 2788 cm⁻¹ v CH, N(CH,), ;1736 cm⁻¹ vC=O ester;1242,1227 cm⁻¹ v C-O ether; 848 cm⁻¹ γCH quinoline

Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(tert.butyloxycarbonyl)pipéridine-3-acétique

A une solution de 2 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-130 (tert.butyloxycarbonyl)pipéridine-3-acétaldéhyde dans 100 cm² d'acétone, on ajoute
sous agitation et sous atmosphère inerte à une température voisine de 20°C 1,48 g de
permanganate de potassium préalablement dissous dans 45 cm² d'eau distillée, puis

220 cm² d'acétone. Le mélange obtenu est agité pendant 2 heures à une température voisine de 20°C, puis après refroidissement à une température comprise entre 0 et 5°C, on ajoute une solution de 5 g de sulfite de sodium dans 150 cm3 d'eau. Le précipité brun de dioxyde de manganèse est filtré sur célite, puis l'acétone est évaporée sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On ajoute au mélange réactionnel la quantité suffisante d'acide citrique pour obtenir un pH de sont séchés sur sulfate de magnésium, filtrés puis évaporés sous pression réduite (5 4-5. Le mélange est extrait par 2 fois 100 cm' d'acétate d'éthyle. Les extraits réunis kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 2,8 g d'acide (3R,4R)-4-[3-(6méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(tert.butyloxycarbonyl)pipéridine-3-acétique, sous forme d'une meringue de couleur blanche. ç ន

Spectre infra rouge (KBr) 2977, 2932 ,2868 cm. vCH aliphatiques; 3000-2200 cm. v OH acide 1734 cm⁻¹ vC=0 acide;1689 cm⁻¹ vC=0 carbamate; 1391,1365 cm⁻¹ 8_m CH, ;1246 cm⁻¹ v C-O éther;1170 cm⁻¹ v C-O carbamate ; 848 cm⁻¹ vCH quinoline

(tert.butyloxycarbonyl)pipéridine-3-acétaldébyde (3R,4R)-4-[3-(6-Méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-15

A une solution de 3,5 cm' de chlorure d'oxalyle dans 80 cm' de dichlorométhane refroidie à une température voisine de -60°C, on ajoute successivement sous agitation et sous atmosphère d'azote une solution de 5,6 cm² de diméthylsulfoxyde dissous dans 80 cm³ de dichlorométhane, puis 13,5 g de (3R,4R)-3-(2-hydroxyéthyl)-4-[3-(6méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(tert.butyloxycarbonyl)pipéridine dissous dans 80 cm' de dichlorométhane, enfin 26,5 cm' de triéthylamine dissous dans 80 cm' de dichlorométhane. La solution obtenue est maintenue pendant 1 heure au voisinage de -60°C, puis 3 h 1/3 à une température voisine de 20°C. Après dilution par 150 cm² de dichlorométhane, le mélange réactionnel est lavé par 2 fois 300 cm3 d'eau. La solution organique décantée est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, puis 12,7 g d'une huile brune que l'on reprend par 400 cm² d'éther diéthylique. La solution résultante est lavée par 2 fois 300 cm³ d'eau, puis 1 fois par 300 cm³ d'une solution aqueuse d'acide citrique à 5 %, enfin par 2 fois 300 cm' d'eau. La solution organique est séchée sur sulfate de magnésium, puis concentrée sous pression réduite évaporée sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 7,73 g de (3R,4R)-4-[3-(6méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(tert.butyloxycarbonyl)pipéridine-3-acétaldéhyde, 2

25

3

sous forme d'une gomme collante de couleur jaune.

PCT/FR00/02541 WO 01/25227

236

Spectre infra rouge (CCI,) 2978, 2932, 2864 cm⁻¹ v CH aliphatiques; 2717 cm⁻¹ v CH aldehyde; 1729 cm. vC=O aldehyde;1694 cm. vC=O carbamate; 1391,1366 cm. 5_ CH, ;1242 cm1 v C-O éther;1158 cm1 v C-O carbamate; 844 cm1 vCH quinoline

(3R,4R)-3-(2-Hydroxyéthyl)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-

(tert.butyloxycarbonyl)pipéridine s

(tert.butyloxycarbonyl)-3-vinylpipéridine et de 0,72 cm² de triéthylamine borane dans 10 cm² de toluène est agitée sous atmosphère inerte à une température voisine de réduite (5 kPa) à une température voisine de 60°C. On obtient 2,1 g d'une meringue de couleur orangée que l'on solubilise dans 9 cm² d'acétone et auxquels on ajoute 1,9 cm² d'acide chlorhydrique aqueux à 5 %. Après agitation du mélange pendant 20 pendant 3 heures à une température voisine du reflux. Après refroidissement, le mélange réactionnel est agité avec 30 cm² de chloroforme à une température voisine de 20°C. La phase aqueuse est décantée ; la phase organique est lavée par 3 fois 30 Une solution de 2 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-110°C pendant 10 heures. La masse réactionnelle est concentrée à sec sous pression minutes à une température voisine de 20°C, la masse réactionnelle est concentrée repris par 7,5 cm² de tétrahydrofuranne, 6,2 cm² de soude aqueuse à 30 % et 7,5 cm³ de peroxyde d'hydrogène en solution aqueuse à 30 %. Le mélange est chauffé sous pression réduite (5 kPs) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est cm' d'eau, puis 1 fois 20 cm' d'une solution saturée de chlorure de sodium. Après 9 13 20

réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 1,7 g d'une huile de sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-63 µ; diamètre 3,5 cm; masse 60 g) en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol (95/5 en volumes) et en recueillant des fractions de 20 cm². Les fractions 4 et 5 sont réunies, évaporées sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,95 g de séchage sur sulfate de magnésium la solution organique est concentrée sous pression couleur jaune-brun que l'on purifie par chromatographie à pression atmosphérique (3R,4R)-3-(2-hydroxyethyl)-4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(tert.butyloxycarbonyl)pipéridine, sous forme d'une meringue de couleur jaune-orangé.

25

aliphatiques;1690 cm² vC=O carbamate;1391,1365 cm² 8, CH;;1244,1228 cm² v C-O ether;1158 cm1 v C-O carbamate;1031cm1 v C-O alcool; 845 cm1 yCH Spectre infra rouge (KBr) 3550-3100 cm. v OH alcool; 2972, 2931, 2865 cm. v CH quinoline 39

PCT/FR00/02541

237

(3R,AR)-4-[3-(6-Méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(tert.butyloxycarbonyl)-3vinylpipéridine

A une suspension de 5 g de chlorbydrate de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-3-vinylpipéridine dans 50 cm³ de dichlorométhane, on ajoute sous agitation à une température voisine de 20°C 4 cm³ de triéthylamine, puis 3,15 g de di-tertiobutyl dicarbonate. Après 45 minutes la solution obtenue est lavée par 2 fois 30 cm³ d'eau, séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 6 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(tert.butyloxycarbonyl)-3-vinylpipéridine, sous forme d'une huile de couleur brune.

Spectre infra rouge (CH,Cl,) 2972, 2933, 2860 cm⁻¹ v CH aliphatiques;1680 cm⁻¹ vC-O carbamate;1391,1365 cm⁻² & CH,;1244,1228 cm⁻¹ v C-O éther;1165 cm⁻¹ v C-O carbamate;845 cm⁻¹ rCH quinoline

2

Le chlorhydrate de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-3-vinylpipéridine 15 peut être obtenu par application de la méthode décrite dans la demande de brevet FR 2 354 771.

Exemple 37

Dichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyi]-1-[2-(cyclohexyithio)éthyl]pipéridine-3-acétique

présence de 0,5 cm² de soude aqueuse 5N est chauffée sous agitation à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est évaporé sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient une meringue de couleur jaune gel de silice (granulométrie 20-45µ; diamètre 1,6 cm; volume silice 40 cm²) en Un mélange de 0,3 g de. (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexylthio)éthyl]pipéridine-3-acétate de méthyle dans 8 cm³ de dioxanne en température voisine de 60°C pendant 20 heures. Après refroidissement à une que l'on purifie par chromatographie à pression atmosphérique sur une colonne de éluant par un mélange de chloroforme-méthanol-ammoniaque à 28 % (12/3/0,5 en volumes) et en recueillant d'abord une fraction de 125 cm², puis des fractions d'environ 10 cm³. Les fractions 3 à 7 sont réunies puis évaporées sous pression reduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,27 g d'une laque que l'on reprend par 5 cm² de dioxanne, 11 cm² d'acide chlorhydrique aqueux 0,1N et 14 2 25 30

WO 01/25227

PCT/FR00/02541

238

cm³ d'eau distillée. Le dioxanne est évaporé sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C, puis la solution résiduelle est lyophilisée. On obtient 0,29 g de dichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-4{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(cyclobexylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique, sous forme d'un lyophiliset de couleur blanche.

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₁),SO d6 à une température de 383K, 6 en ppm): de 1,25 à 2,05 (mt: 18H); 2,33 (dd, J = 16 et 5,5 Hz: 1H); de 2,50 à 2,60 (mt: 1H); 2,83 (mt: 1H); de 2,95 à 3,30 (mt: 10H); 4,00 (s: 3H); 7,45 (d, J = 5 Hz: 1H); 7,48 (d, J = 2 Hz: 1H); 7,51 (dd, J = 9,5 et 2 Hz: 1H); 8,08 (d, J = 9,5 Hz: 1H); 8,72 (d, J = 5 Hz: 1H).

(3R,4R)-4-[3-(6-Méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(cyclohexyithio)étbyl]pipéridine-3-acétate de méthyle

ខ

Un mélange de 1,2 g de (3R,4R)]-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-acétate de méthyle, 0,65 g de 2-chloroéthyloçlohexyl sulfure dans 25 cm² d'acétonitrile additionnés de 2,3 g de carbonate de potassium et 0,55 g d'iodure de potassium est chauffé sous agitation et sous atmosphère inerte à une température voisine de 80°C pendant 4 heures. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est additionné de 30 cm² d'œu puis extrait par 2 fois 200 cm² d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques réunis sont lavés par 2 fois 40 cm²

S

d'acide chlorbydrique aqueux N. Après décantation les extraits acides réunis sont alcalinisés par une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, puis extraits par 2 fois 100 cm¹d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont réunis, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés, évaporés sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,80 g d'une huile brune que l'on purifie par chromatographie sous pression atmosphérique sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45µ; diamètre 2,5 cm; volume silice 120 cm²) en éluant d'abord par un mélange de dichlorométhane-méthanol (99/1 en volumes) et en recueillant d'abord une fraction de 250 cm², puis en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol (90/1 en volumes) et en recueillant une fraction de 200 cm². On élue à

nouveau par un mélange de dichlorométhane-méthanol (99/1 en volumes) et l'on recueille des fractions d'environ 10 cm². Les fractions 10 à 33 sont réunies puis concentrées sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,30 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexylthio)èthyl]pipéridine-3-acétate de méthyle, sous forme d'une buile incolore.

PCT/FR00/02541

239

Spectre infra rouge (CCI,) 2932,2855 cm¹ v CH aliphatiques ;2800,2763 cm¹ v CH, N(CH,), :1737 cm² v C=O ester ;1241,1227 cm¹ v C-O éther ; 844 cm² γCH quinoline

Le (3R,4R)]-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-acétate de méthyle peut être préparé comme décrit à l'exemple 36.

Exemple 38

Dichlorbydrate de l'acide (3R,4R)-4-{3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl-1-{2-(2-thlénytthlo)éthyl]pípéridine-3-carboxylique.

Une solution de 0,2 g de (3R,4R)-4(3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-

2

yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 3 cm² d'acide chlorhydrique aqueux 6N est chauffée sous agiation à une température voisine de 100°C pendant 7 heures, puis évaporte sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 50°C. Le résidu obtenu est agité dans 10 cm² d'éther dissopropylique, séchés sous pression réduite (13 Pa) à une température voisine de 60°C. On obtient 0,22 g de dichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique, sous forme d'un solide de couleur beige fondant en se ramollissant à une température voisine de 140°C.

15

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₁),SO d6 avec ajout de quelques gouttes de CD₂COOD d4, à une température de 373K, 8 en ppm). On observe un mélange de

deux diastéréoisomères :

de 1,53 à 2,30 et de 3,10 à 3,50 (mts: 15H); 3,10 (s large: 1H); 3,98 (s: 3H); 6,31 (mt, J_w = 48 Hz: 1H); 7,10 (mt: 1H); 7,29 (d large, J = 4 Hz: 1H); de 7,35 à 7,45 (mt: 1H); de 7,45 à 7,60 (mt: 2H); 7,64 (d large, J = 5,5 Hz: 1H); 8,06 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,82 (d, J = 5 Hz: 1H).

35

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-Fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yi)propyl]-1-[2-(2-thiênythio)éthyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle.

A une solution agitée de 0,5 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-30 4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 8 cm³ de dichlorométhane, reftoidie à une température voisine de 10°C, on ajoute sous

WO 01/25227

PCT/FR00/02541

240

atmosphère inerte 0,16 cm² de diéthylaminosulfure trifluorure dissous dans 2 cm² de à une température voisine de 20°C et l'on poursuit l'agitation pendant 18 heures. Après addition de 8 cm² d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et agitation pendant 15 minutes, la phase organique est décantée. La phase aqueuse est extraite 1 fois par 5 cm² de dichlorométhane, puis les extraits organiques sont réunis, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés, évaporés sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,5 g d'une huile rouge que l'on purifie par chromatographie sous une pression de 100 kPa d'azote sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-63µ; diamètre 3,5 cm; hauteur silice 35 et en recueillant des fractions de 30 cm². On réunit les fractions 25 à 29 que l'on thienylthio)ethyl]piperidine-3-carboxylate de methyle, sous forme d'une huile de dichlorométhane. Après 10 minutes d'agitation à cette température, on laisse revenir cm), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol (97,5/2,5 en volumes), évapore sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,2 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2couleur orangée.

2

12

Spectre infra rouge (CCI,) 2950 cm² v CH aliphatiques;2804,2767 cm² v CH, N(CH,);1737 cm² v C=0 ester; 1243,1229 cm² v C-0 ether; 852 cm² γCH quinoline

Exemple 39

2

Dichlorbydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl|-1-|3-(thlén-2-yl)prop-2-ynyl]plpéridine-3-acétque.

A une solution agitée de 0,43 g de (3R,4R)4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-

- [3-(thién-2-yl)prop-2-yrny]pipéridine-3-acétate de méthyle dans 10 cm² de dioxanne, sous atmosphère inerte, on ajoute 0,8 cm² d'une solution aqueuse de soude 5N. Le mélange est chauffè pendant 20 heures à une température voisine de 60°C, puis après refroidissement à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est évaporé sous pression réduite (3 kPa) à une température voisine de 45°C. On obtient 0,8 g d'un produit que l'on purifie par chromatographie à pression atmosphérique sur ous colonne de gel de silice (granulométrie 20-45u : diamètre 3 cm : hautteur silice 30 une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45u : diamètre 3 cm : hautteur silice 30
- une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45µ; diamètre 3 cm; hauteur silice 30 cm) en éluant par un mélange de chloroforme-méthanol-ammoniaque à 28% (12/3/0,5 cm volumes) et en recueillant des fractions de 25 cm². Les fractions 14 à 29 sont réunies puis évaporées sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine

de 40°C. On obtient 0,350 g d'un solide blanc dont on fait le chlorhydrate de la façon suivante : le solide obtenu est dissous dans 5 cm' de dichlorométhane, puis la solution obtenue est ajoutée sous agitation et sous atmosphère inerte à 10 cm² d'éther chlorhydrique 1N. Le mélange est dilué par 100 cm3 d'ether anhydre. On obtient une 20°C. Les cristaux sont filtrés, lavés par 5 fois 10 cm² d'éther diéthylique, séchés sous pression partielle (10 Pa) à une température voisine de 20°C. On obtient 0,430 g (thien-2-yl)prop-2-ynyl) pipéridine-3-acétique, sous forme d'un solide blanc fondant suspension blanche que l'on agite pendant 3 heures à une température voisine de de dichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3en devenant pâteux et se décomposant au voisinage de 180°C.

16H); 4,00 (8:3H); 4,38 et 4,43 (mfs: 2H en totalité); 7,16 (mt: 1H); 7,46 (d, J = 3,5 Hz: 1H); 7,53 (mt: 1H); 7,64 (mt: 2H); 7,74 (d, J = 5 Hz: 1H); 8,12 (d, J = Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₂),SO d6, δ en ppm): de 1,35 à 3,80 (mts : 9,5 Hz: 1H); 8,86 (mf: 1H); 9,95 et 10,45 (2mfs étalés: 1H en totalité); de 12,20 à 12,55 (mf étalé: 1H).

9

(3R,4R)-4-[3-(6-Méthoxyqulnolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thién-2-yl)prop-2ynyl]pipéridine-3-acétate de méthyle

15

triphénylphosphine, 0,091 g de tétrakis(triphénylphosphine)palladium, puis 0,044 g à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est filtré sur célite, puis le d'iodure cuivreux. Après 15 minutes d'agitation de la solution obtenue on ajoute 0,2 cm³de 2-iodothiophène et 0,32 cm³ de triéthylamine. Après 12 heures d'agitation 1,1 g d'une huile que l'on purifie par chromatographie à pression atmosphérique sur 28 cm) en éluant par l'acétate d'éthyle et en recueillant des fractions de 30 cm³. Les fractions 14 à 27 sont réunies puis évaporées sous pression réduite (5 kPa) à une A une solution agitée de 0,44 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(prop-2-ynyl)pipéridine-3-acétate de méthyle dans 15 cm² d'acétonitrile anhydre, sous atmosphère inerte, on ajoute à une température voisine de 20°C 0,027 g de gâteau est lavé par 5 fois 10 cm3 d'acétonitrile. Les extraits organiques réunis sont évaporés sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45µ; diamètre 4 cm; hauteur silice température voisine de 40°C. On obtient 0,430 g de (3R,4R)-4-[3-(6méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thién-2-yl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-acétate de méthyle, sous forme d'une huile visqueuse de couleur jaune 20 35 30

PCT/FR00/02541 WO 01/25227

242

CH, N(CH,), ;1731 cm⁻¹ v C=0 ester ;1242,1227cm⁻¹ v C-0 ether; 848 cm⁻¹ rCH Spectre infra rouge (CH,Cl,) 2936,2862 cm. v CH aliphatiques;2806,2763 cm. v quinoline

(3R,4R)-4-[3-(6-Méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(prop-2-ynyl)pipéridine-3-

acétate de méthyle s

A une solution agitée de 0,8 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl) sous atmosphère inerte, on ajoute à une température voisine de 20°C 1,28 cm² de voisine de 40°C. On obtient 1 g d'un résidu huileux que l'on purifie par propyllpipéridine-3-acétate de méthyle dans 15 cm³ de diméthylformamide anhydre, triéthylamine, puis 0,26 cm³ de bromure de propargyle à 97 %. Le mélange est porté à une température voisine de 45°C pendant 6 heures, puis refroidi à environ 20°C. Après dilution par 150 cm² d'eau le mélange est extrait par 5 fois 50 cm³ d'acétate d'éthyle. Les extraits réunis sont lavés par 3 fois 50 cm² d'eau, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés, concentrés sous pression réduite (5 kPa) à une température chromatographie sous pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µ; diamètre 3 cm; hauteur silice 27 cm) en éluant par de l'acétate d'éthyle pur. On recueille des fractions de 50 cm². Les fractions 7 à 10 sont réunies puis évaporées sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,45 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(prop-2ynyl)pipéridine-3-acétate de méthyle, sous forme d'une huile visqueuse incolore. ទ

12

20

Spectre infra rouge (CH,Cl,) 3302 cm⁻¹ v CH acetylenique; 2936,2863 cm⁻¹ v CH aliphatiques; 2808,2764 cm⁻¹ v CH, N(CH,), ;1731 cm⁻¹ v C=0 ester;1242;1227 cm⁻¹ v C-O éther; 848 cm.1 yCH quinoline Le (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-acétate de méthyle a été préparé selon le mode opératoire décnit dans l'exemple 36.

Exemple 40

25

dlastéréoisomère A et .dichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-hydroxy-3-(6-Dichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4yl)propyl]-1-[2-(cycloheptylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique,

méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cycloheptylthio)éthyl]pipéridine-3carboxylique, diastéréoisomère B.

3

sous pression atmosphérique sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45µ; yl)propyl}-1-{2-(cycloheptylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans à une température voisine de 60°C. Après refroidissement du mélange réactionnel à une température voisine de 40°C, le résidu obtenu est purifié par chromatographie 36 cm3 de dioxanne avec 2,8 cm3 de soude aqueuse 5N est chauffé pendant 24 heures une température voisine de 20°C, puis concentration sous pression réduite (5 kPa) à diamètre 4 cm; masse 180 g) en éluant par un mélange de dichlorométhaneméthanol-ammoniaque à 28 % (40/5/0,5 en volumes) et en recueillant des fractions de 50 cm². On obtient 3 lots que l'on évapore sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C : le lot A (0,48 g) correspondant au diastéréoisomère A ; le lot B (0,6 g) correspondant au diastéréoisomère B ; le lot C (0,5 g) correspondant à un mélange des deux diastéréoisomères. Le lot A est purifié de la façon suivante : après dissolution dans 15 cm² de dichlorométhane et addition à 10 cm² d'éther diéthylique chlorhydrique N, le mélange gommeux obtenu est évaporé sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Après reprise du résidu par 40 cm³ d'acétonitrile et 2 cm3 d'acide chlorhydrique 0,5 N, la solution obtenue est évaporée dans les mêmes conditions que ci-dessus. On obtient un solide blanc que l'on sèche pendant 16 heures sous pression reduite (vide phosphorique, 5 kPa). Après agitation dans 100 cm³ d'ether diethylique puis filtration, on obtient 0,514 g de dichlorhydrate dans le méthanol à 0,5%), sous forme d'un solide de couleur blanche. Les lots B et C sont traités de la même façon. On obtient, en particulier avec le lot B, 0,650 g de (a,"=+120,4°+/-1,7, dans le méthanol à 0,5 %), sous forme d'un solide de couleur Un mélange de 1,8 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4de l'acide (3R,4R)-4-[3-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cycloheptylthio)éthyl]pipétidine-3-carboxylique, diastéréoisomère A. (a₂"=-58,3°+/-1,00, dichlorbydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]diastéréoisomère 1-[2-(cycloheptylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique,

12

2

25

2

diasteréoisomère A: Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD.),SO d6, 8 en ppm).

30 de 1,40 à 2,35 et de 2,70 à 3,85 (mts : 29H); 4,01 (s : 3H); 5,50 (mt : 1H); de 5,60 à 6,40 (mf étale : 1H); 7,55 (mt : 1H); 7,75 (d large, J = 9 Hz : 1H); 7,99 (d, J = 5 Hz : 1H); 8,30 (d, J = 9 Hz : 1H); 10,80 (mf : 1H).

diastereoisomère B : Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₁₎SO d6, 8 en ppm).

WO 01/25227

PCT/FR00/02541

244

de 1,35 à 2,25 et de 2,70 à 3,80 (ms: 29H); 4,00 (s: 3H); 5,49 et 5,55 (2mts: 1H en totalité); de 5,75 à 6,20 (mf étalé: 1H); 7,56 et 7,62 (2s larges: 1H en totalité); 7,71 (d large, J = 9 Hz: 1H); 7,92 (mt: 1H); 8,24 (d, J = 9 Hz: 1H); 9,00 (d, J = 4 Hz: 1H); 10,56 (mf: 1H).

(3R,4R)-4-{3-(R,5)-Hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yi)propyl|-1-|2-(cycloheptylthio)éthyl]pípéridine-3-carboxylate de méthyle. A un mélange de 2,5 g de (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cycloheptylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 20 cm² de méthanol, on ajoute par petites fractions à une température voisine de 20°C, sous agitation et

- sous atmosphère inerte, 0,221 g de borohydrure de sodium. Après addition, le réactionnel est évaporé sous pression réduite (5 kPa), puis le résidu obtenu est repris par 50 cm³ de dichlorométhane et 30 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure 4 cm; masse 150 g), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol (95/5 en mélange est agité pendant 2 heures à une température voisine de 20°C. Le mélange filtrée puis concentrée sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 2,5 g d'un produit que l'on purifie par chromatographie à pression atmosphérique sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45μ; diamètre volumes) et en recueillant des fractions de 50 cm³. Les fractions contenant le produit recherché sont réunies puis évaporées sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 1,95 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6d'ammonium. La phase organique décantée est séchée sur sulfate de magnésium, méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cycloheptylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle, sous forme d'une huile visqueuse. 10 15 20
- Spectre infra rouge (CCl₃) : 3500-3100 cm³ v OH alcool; 2930 cm³ v CH alphaiques; 2805,2772 cm³ v CH₃ N(CH₃); 1736 cm³ v C=0 ester; 1242; 1228 cm³ v C=0 etter; 1034cm³ v C=0 alcool; 854 cm³ γCH quinoline

(3R,4R)-4-[3-Oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-y))propyl]-1-[2-(cyclobeptylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle Un mélange constitué par 3,06 g de (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl) propyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle, 1,79 g de 2-chloroéthylcycloheptyl sulfure, 5,39 g de carbonate de potassium, 1,29 g d'iodure de potassium dans 75 cm² d'acétonitrile est chauffè sous agitation et sous atmosphère inerte à une température voisine de 72°C pendant 24 heures. Après refroidissement à environ 20°C, le

PCT/FR00/02541

245

nélange réactionnel est filtré sur célite, puis le filtrat est concentré sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie à pression atmosphérique sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45µ; diamètre 4 cm; masse 150 g), en éluant par un mélange acétate d'éthyle-méthanol (95/5 en volumes) et en recueillant des fractions de 50 cm². Les fractions contenant le produit recherché sont réunies puis concentrées sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 2,6 g de (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cycloheptylthio)éthyl] pipéridine-3-carboxylate de méthyle, sous forme d'une huile visqueuse.

s

Spectre infra rouge (CCl,): 2930 cm¹ v CH aliphatiques; 2805,2767 cm² v CH, N(CH,); 1740 cm² v C=O ester; 1693 cm² v C=O eétone; 1241,1228 cm² v C-O éther; 850 cm² r/CH quinoline

2-Chloroéthylcycloheptyl sulfure

A une solution de 1,74 g de 2-hydroxyethylcycloheptylsulfure dans 30 cm² de chloroforme, on ajoute goutte à goutte sous agitation et sous atmosphère inerte 5,11 cm² de chlorure de thionyle à une température voisine de 20°C. Après l'addition le mélange réactionnel est agité d'abord pendant 15 minutes à cette même température, puis pendant 1 heure à une température voisine de 60°C. Le mélange est évaporé à sec sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C, puis le résidu obtenu est repris par 2 fois 50 cm² d'eau puis 1 fois par 50 cm² d'une solution saturée d'hydrogénocarbonaite de sodium. La solution éthérée décantée est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 1,89 g de 2-chloroéthylcycloheptyl sulfure sous forme d'huile.

25 Spectre infina rouge (CCI,) 2930,2855 cm. v CH.; 1459,1445 cm. δ CH,;1210 cm. α C-CI; 702 cm. v C-CI

2-Hydroxyéthylcycloheptyl sulfure

A une suspension agitée de 0,91 g d'hydrure de sodium à 60 % dans 10 cm² de diméthylformamide anhydre on ajoute lentement, sous atmosphère inerte et à une température voisine de 20°C, 2,32 g de 2-mercaptoéthanol préalablement solubilisés dans 10 cm² de diméthylformamide. Après 20 minutes d'agitation, on ajoute 3,5 g de bromocycloheptane dissous dans 10 cm² de diméthylformamide. La réaction est

30

WO 01/25227 PCT/FR00/02541

246

achevèe par agitation à une température voisine de 20°C pendant 1 heure 30 minutes. Le mélange réactionnel est versé sur 150 cm² d'eau additionnés de 100 cm² d'ether diéthylique. La phase éthérée est décantée, la phase aqueuse extraite une fois par 50 cm² d'éther diéthylique. Les phases organiques sont réunies puis lavées par 2 fois 100 cm² d'eau, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées, concentrées sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 3,2 g de 2-hydroxyéthylcycloheptyl sulfure, sous forme d'huile de couleur jaune.

Spectre infra rouge (CH,Cl,) 3608,3457 cm⁻¹ v OH (libre et lié);2927,2855 cm⁻¹ v CH aliphatiques;1057 cm⁻¹ v CO

10 Exemple 41

Dichlorbydrate de l'acide (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyi]-1-[2-(2-thiényithio)éthyi]pipéridine-3-acétique

Un mélange agité de 0,598 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétate de méthyle dans 13 cm² de dioxanne avec 1 cm² de soude aqueuse 5N, en atmosphère inerte, est chauffè à 60°C pendant 20 heures. Après évaporation du mélange réactionnel sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 50°C, on obtient 1 g d'une meringue jaune que l'on purifie par chromatographie à pression atmosphérique sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45µ; diamètre 3 cm; hauteur silice 21 cm) en éluant par un mélange chloroforme-méthanol-ammoniaque à 28% (12/3/0,5 en volumes) et en recueillant des fractions de 50 cm². Les fractions 4 à 7 sont réunies puis évaporées sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,495 g d'un produit que l'on dissout dans 5 cm² de dichlorométhane. Après addition de 10 cm² d'éther chlorhydrique 1N, on obtient un précipité pâteux que l'on dilue par 100 cm² d'éther chlorhydrique 1N, on obtient un précipité pâteux que l'on dilue par

25 100 cm² d'ether diéthylique. Le mélange est agité à une température voisine de 20°C. La suspension blanche obtenue est filtrée, lavée par 3 fois 30 cm² d'éther diéthylique. Le solide blanc résultant est séché sous pression réduite (10 Pa) à une température voisine de 40°C jusqu'à obtention d'un poids constant. On obtient 0,55 g de dichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thérylthio)èthyl]pipéridine-3-acétique, sous forme d'un solide blanc fondant en se

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD),SO d6 à une température de 383K, 8 en ppm): de 1,40 à 1,95 (mt: 8H); 2,30 (d4, J = 16 et 5,5 Hz: 1H); de 2,45 à 2,60

ramollissant au voisinage de 200°C.

PCT/FR00/02541

247

(mt: 1H); de 3,00 à 3,35 (mt: 10H); 4,00 (s: 3H); 7,08 (dd, J = 5 et 3,5 Hz: 1H); 7,28 (d large, J = 3,5 Hz: 1H); de 7,45 à 7,55 (mt: 2H); 7,56 (dd, J = 9,5 et 3 Hz: 1H); 7,62 (d large, J = 5 Hz: 1H); 8,15 (d, J = 9,5 Hz: 1H); 8,75 (d, J = 5 Hz: 1H); 8,15 (d, J = 9,5 Hz: 1H); 8,75 (d, J = 5 Hz: 1H); 8,15 (d, J = 5 Hz

Exemple 41A

(3R,4R)-4-[3-(6-Méthoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-[2-(2thlénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétate de méthyle

réactionnel est dilué par 100 cm² d'acétate d'éthyle et 100 cm³ d'eau. Après agitation du mélange et décantation de la phase organique, la phase aqueuse est extraite par 2 potassium puis 1 g d'iodure de potassium. Le mélange est chauffé à 70°C pendant 20 heures. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, le mélange fois 50 cm² d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, extraites par 3 fois résultante est extraite par 3 fois 100 cm² d'acétate d'éthyle. Les extraits réunis sont température voisine de 40°C. On obtient 1,5 g d'une huile de couleur orangée que A une solution agitée de 2,1 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl] pipéridine-3-acétate de méthyle et de 1,15 g de 2-(2-chloroéthylthio) thiophène dans 50 cm² d'acétonitrile, on ajoute sous atmosphère inerte 4,06 g de carbonate de 50 cm³ d'acide chlorhydrique aqueux N. Les solutions acides sont réunies, amenées à pH 8 par la quantité suffisante d'hydrogénocarbonate de sodium. L'huile relarguée séchés sur sulfate de magnésium, filtrés, évaporés sous pression réduite (5 kPa) à une l'on purifie par chromatographie à pression atmosphérique sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45µ; diamètre 3 cm; hauteur silice 55 cm) en éluant par de l'acétate d'éthyle pur et en recueillant des fractions de 50 cm³. Les fractions 12 à 30 sont réunies puis évaporées dans les mêmes conditions que ci-dessus. On obtient 0,60 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl] pipéridine-3-acétate de méthyle, sous forme d'une huile visqueuse incolore. 2 12 20 23

Spectre infra rouge (CH,Cl,) 2933,2861 cm¹ v CH aliphatiques ;2803,2766 cm¹ v CH, N(CH,), ;1731 cm² v C=O ester ;1242,1227cm¹ v C-O éther ; 847 cm² γCH quinoline

30 Le (3R,4R) 4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-acétate de méthyle a été préparé selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 36.

Exemple 42

WO 01/25227

PCT/FR00/02541

248

Chlorhydrate de l'acide(3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-phényprop-2-ylène)pipéridine-3-carboxylique

En opérant par analogie avec la méthode décrite à l'exemple 32, on prépare le chlorhydrate de l'acide(3R,4R)-4[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-phénylprop-2-ylène)pipéridine-3-carboxylique, sous forme d'un solide de couleur

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₂), SO d6, 6 en ppm): de 1,20 à 2,40 et de 2,90 à 3,90 (mts: 14H); 3,95 (mt: 2H); 4,03 (s: 3H); 6,46 (dt, J = 16 et 7,5 Hz: 1H); 6,84 (d, J = 16 Hz: 1H); de 7,30 à 7,50 (mt: 3H); 7,53 (d large, J = 7,5 Hz: 2H); 7,63 (mt: 1H); 7,75 (dd, J = 9,5 et 2 Hz: 1H); 7,84 (d, J = 5,5 Hz: 1H); 8,31 (d, J = 9,5 Hz: 1H); 10,93 (mf: 1H).

Exemple 43

Acide (3R,4R)-4-[3-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexyithlo)éthyl]pipéridine-3-carboxylique, diastéréoisomère A et acide (3R,4R)-4-[3-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-

(cyclohexyithio)éthyl]pipéridine-3-carboxyilque, diastéréoisomère B.

15

(cyclohexylthio)ethyl]piperidine-3-carboxylique dissous dans 100 cm3 d'un melange conditionnée avec 1,200 kg de silice KROMASIL® (granulométrie 10 µ). L'élution est effectuée à l'aide du même mélange que ci-dessus. Le débit est de 150 cm² par détection est effectuée en ultra violet 280 mm. Cette opération conduit à l'obtention 5 g d'acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2de dichlorométhane-éthanol-tétrahydrofturame (65/15/20 en volumes) sont chromatographiés sur une colonne de 35 cm de long et 8 cm de diamètre, minute pendant les 30 premières minutes, puis 200 cm² par minute au-delà. La des deux diastéréoisomères. Les fractions correspondantes au premier sont concentrées à sec sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient un résidu solide que l'on reprend dans l'éther diéthylique, filtre, sèche à l'air à une température voisine de 20°C. On obtient 1,5 g d'acide (3R,4R)-4-[3carboxylique, diastéréoisomère A. $(\alpha_p^{26} = -47,1^{\circ} +/-0,9$ dans le dichlorométhane à hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexylthio)éthyl]pipéridine-3-20 25 30

0,5 %), sous forme d'un solide de couleur beige. Les fractions correspondant au

second diastéréoisomère sont traitées comme précédemment. On obtient 1,7 g d'acide

(3R,4R)-4-[3-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexylthio)

PCT/FR00/02541

249

éthyl]pipéridine-3-carboxylique, diastéréoisomère B. $(\alpha_u^{10} = +98.7^\circ +/-1,6$ dans le dichlorométhane à 0,5 %), sous forme d'un solide de couleur beige.

dissisticoisomère A: Spectre de R.M.N. 1 H (300 MHz, (CD),SO d6, δ en ppm): de 1,10 δ 2,05 (mis: 17H); 2,33 (t très large, J = 10 Hz: 1H); 2,45 (d large, J = 10 Hz: 1H); 2,59 (mf: 1H); 4,29 (mf: 5H); 2,90 (d large, J = 10 Hz: 1H); 3,06 (d large, J = 10 Hz: 1H); 3,96 (s: 3H); 5,22 (d très large, J = 7 Hz: 1H); de 5,40 δ 5,70 (mf étale: 1H); de 7,30 δ 7,45 (mt: 2H); 7,57 (d, J = 4,5 Hz: 1H); η 7,94 (d, J = 9 Hz: 1H); η 6 12,50 δ 13,40 (mf très étale: 1H).

- disstrationarie B: Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD_J,SO d6, δ en ppm): de 1,10 å 2,00 (mts: 17H); 2,33 (mt: 1H); de 2,40 å 2,55 (mt: 1H); 2,57 (§ large: 1H); de 2,60 å 2,80 (mt: 5H); 2,82 (mt: 1H); 2,99 (mt: 1H); 3,92 (§: 3H); 5,25 (mt: 1H); de 5,40 å 5,70 (mf étalé: 1H); de 7,35 å 7,45 (mt: 2H); 7,53 (q, J = 4,5 Hz: 1H); de 12,40 å 13,50 (mf talé: 1H); de 2,41 (d, J = 4,5 Hz: 1H); de 12,40 å 13,50 (mf tale: 1H).
- 15 L'acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclo-hexylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique a été préparé à partir de son chlorhydrate selon le procédé suivant.

Dichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexytthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique

- 20 On chauffe 0,4 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]1-[2-(cyclobexylthio)ethyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 3 cm² de méthanol additionnés de 0,48 cm² de soude aqueuse 5N en atmosphère inerte pendant 16 heures. Après concentration de la masse réactionnelle sous pression réduite (3 kPa) à une température voisine de 40°C, on reprend le résidu obtenu dans 5 cm² d'acide chlorhydrique 6N, puis 2,5 cm² de méthanol. La solution brune obtenue est évaporte dans les mêmes conditions que ci-dessus. Le résidu qui en résulte est repris dans 5 cm² d'éther diisopropylique, filtré, lavé, par 2 fois 3 cm² du même solvant. Le solide obtenu est séché sous pression réduite (13 Pa) à une température voisine de 60°C. On obtient 0,37 g de dichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3- (6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexylthio)éthyl]pipéridine-3
 - carboxylique, sous forme d'un solide de couleur brune fondant en se ramollissant au voisinage de 170°C.

WO 01/25227

PCT/FR00/02541

250

Spectre de R.M.N.¹H (400 MHz, (CD₁),SO d6, à une température de 383K, δ en ppm). On observe un mélange de deux disstéréoisomères :

de 1,20 à 2,25 et de 2,80 à 3,40 (mts : 25H); 3,28 (t, J = 8 Hz : 2H); 4,00 (s : 3H); 5,36 (mt : 1H); de 7,50 à 7,65 (mt : 2H); 7,70 (mt : 1H); 8,13 (d large, J = 9 Hz : 1H); 8,81 (d, J = 5 Hz : 1H).

(3R,4R) 4-[3-(R,S)-Hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yi)propyi|-1-|2-(cyclohexyithio)éthyi]pipéridine-3-carboxyiate de méthyie

(cyclohezyithio)ethyllpiperidine-3-carboxylate de methyle Tin málanas saité de 0 44 a de 730 401-477-70 Studenavi 376 méthyvannisos

Un mélange agité de 0,54 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle, 0,295 g de 2-chloroéthylcyclohexyl sulfure, 0,23 g de carbonate de potassium, 0,27 g d'iodure de potassium dans 9 cm³ d'acétonirile et 1 cm³ de méthanol est porté à une température voisine de l'ébullition sous atmosphére inerte pendant 20 heures. Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous une pression d'argon de 80 kPa, sur une colonne de purifié par chromatographie sous une pression d'argon de 80 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-63µ; diamètre 3,5 cm; hauteur 35 cm) en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol (95/5 en volumes), et en recueillant des fractions de 35 cm². Les fractions 23 à 40 sont réunies puis concentrées sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,4 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexylthio)èthyl]

20 pipéridine-3-carboxylate de méthyle, sous forme d'une laque de couleur brune.

Spectre infra rouge (CCl_s) 3600-3200 cm⁻¹ vOH; 2932,2854 cm⁻¹ vCH aliphatiques; 1736 cm⁻¹ v C=O ; 1242 cm⁻¹ v C-O éther

Exemple 44

Acide (3R,4R)-4-[3-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yi)propy]]-1-[3-(thlén-2-3)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylique, diastéréoisomère A et acide (3R,4R)-4-[3-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yi)propy]]-1-[3-(thlén-2-yi)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylique, diastéréoisomère B.

3 g d'acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thién-2-yl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylique dissous dans 100 cm² d'un mélange de dichlorométhane-méthanol-acétonirile (85/8/7 en volumes) sont chromatographiés sur une colonne de 35 cm de long et 8 cm de diamètre,

PCT/FR00/02541

251

conditionnée avec 1,200 kg de silice KROMASIL® (granulométric 10µ). L'élution est effectuée à l'aide du même mélange que ci-dessus. La détection est effectuée en ultra violet à 280 nm. Cette opération conduit à l'obtention des deux diastéréoisomères. Les fractions correspondant au premier sont concentrées à sec sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient un résidu soltide que l'on séche

5 (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient un résidu solide que l'on sèche sous pression réduite (23 Pa) à une température voisine de 20°C. On obtient 0,612 g d'acide (3R,4R)-4-[3-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thién-2-yl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylique carboxylique, diastéréoisomère A. ($\alpha_b^{20} = -67,5^{\circ} +/.1,3$ dans le dichlorométhane à 0,5%), sous forme d'une meringue de couleur blanche. Les fractions correspondant au second diastéréoisomère sont traitées comme précédemment. On obtient 0,596 g d'acide (3R,4R)-4-[3-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thién-2-yl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-

carboxylique, diastéréoisomère B. $(\alpha_b^{20}$ =+106,0° +/-1,6 dans le dichlorométhane à 0,5 %), sous forme d'une meringue de couleur blanche.

diastricoisometre A: Spectro de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD), SO d6, δ en ppm): de 1,40 å 1,95 (mt: 7H); 2,40 (mt: 1H); de 2,50 å 2,60 (mt: 1H); de 2,60 å 280 (mt: 2H); 2,90 (mf: 1H); 3,63 (a: 2H); 3,94 (a: 3H); 5,24 (mt: 1H); 5,52 (mt: 1H); 7,08 (dd, J = 5 et 4 Hz: 1H); 7,31 (dd, J = 4 et 1 Hz: 1H); 7,35 (d, J = 3 Hz: 1H); 7,40 (dd, J = 9 et 3 Hz: 1H); 7,56 (d, J = 4,5 Hz: 1H); 7,59 (dd, J = 5 et 1 Hz: 1H); 7,95 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,71 (d, J = 4,5 Hz: 1H); 7,95 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,71 (d, J = 4,5 Hz: 1H);

districtionandre B. Spectre de R.M.N. I H (300 MHz, (CD₂),SO d6, δ en ppm): de 1,20 à 1,95 (mt: 7H); 2,38 (mt: 1H); de 2,50 à 2,75 (mt: 3H); 2,71 (mf: 1H); 3,58 (s: 2H); 3,90 (s: 3H); 5,25 (mt: 1H); 5,52 (mt: 1H); 7,07 (dd, J = 5 et 3,5 Hz: 1H); 7,29 (d large, J = 3,5 Hz: 1H); de 7,30 à 7,45 (mt: 2H); 7,33 (d, J = 4,5 Hz: 1H); 7,58 (d large, J = 5 Hz: 1H); 7,94 (d, J = 10 Hz: 1H); 8,70 (d, J = 4,5 Hz: 1H); 7,98 (d large, J = 5 Hz: 1H); 7,94 (d, J = 10 Hz: 1H); 8,70 (d, J = 4,5 Hz: 1H); 7,98 (d large, J = 5 Hz: 1H); 7,94 (d, J = 10 Hz: 1H); 8,70 (d, J = 4,5 Hz: 1H); 7,98 (d large, J = 5 Hz: 1H); 7,94 (d, J = 10 Hz: 1H); 8,70 (d, J = 4,5 Hz: 1H); 7,94 (d, J = 10 Hz: 1H); 8,70 (d, J = 4,5 Hz: 1H); 7,94 (d, J = 10 Hz: 1H); 8,70 (d, J = 4,5 Hz: 1H); 7,94 (d, J = 10 Hz: 1H); 8,70 (d, J = 4,5 Hz: 1H); 7,94 (d, J = 10 Hz: 1H); 8,70 (d, J = 4,5 Hz: 1H); 7,94 (d, J = 10 Hz: 1H); 8,70 (d, J = 4,5 Hz: 1H); 7,94 (d, J = 10 Hz: 1H); 8,70 (d, J = 4,5 Hz: 1H); 7,94 (d, J = 10 Hz: 1H); 8,70 (d, J = 4,5 Hz: 1H); 7,94 (d, J = 10 Hz: 1H); 8,70 (d, J = 4,5 Hz: 1H); 7,94 (d, J = 10 Hz: 1H); 8,70 (d, J = 4,5 Hz: 1H); 7,94 (d, J = 10 Hz: 1H); 8,70 (d, J = 4,5 Hz: 1H); 7,94 (d, J = 10 Hz: 1H); 7,94 (d, J = 10 Hz: 1H); 8,70 (d, J = 4,5 Hz: 1H); 7,94 (d, J = 10 Hz: 1H); 8,70 (d, J = 4,5 Hz: 1H); 7,94 (d, J = 10 Hz: 1H); 7,94

Exemple 45

25

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(5-chlorothlén-2-yl)]pipéridine-3-carboxylique

30 Une solution de 0,460 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl) propyl]-1-[2-(5-chlorothién-2-yl)]pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 5 cm² de dioxanne additionnés de 0,51 cm² d'une solution aqueuse de soude 5N est agritée à une température voisine de 60°C pendant 48 heures. Après une addition

WO 01/25227 PCT/FR00/02541

252

supplémentaire de 1 cm² de soude 5N, le mélange est de nouveau chauffé à une température voisine de 70°C pendant 72 heures. Le mélange réactionnel est évaporé sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 45°C, puis le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous une pression d'azote de 40 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-63µ; diamètre 3 cm; hauteur de silice 27 cm), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol-ammoniaque à 28% (14/40,6 en volumes) et en recueillant des fractions de 15 cm². Les fractions 7 à 16 sont évaporées sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,30 g d' acide (3R,4R)-4(3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl))propyl}-1-[2-(5-chlorothién-2-yl)]pipéridine-3-carboxylique, sous forme d'une

Spectre de R.M.N. 'H (300 MHz, (CD), SO d6, δ en ppm). On observe un mélange de deux diastéréoisomères :

meringue de couleur blanche.

2

de 1,40 à 3,10 (mts : 16H) ; 3,92 et 3,95 (2 s : 3H en totalité) ; 5,23 (mt : 1H) ; 5,50 (mt : 1H) ; de 7,05 à 7,15 (mt : 2H) ; de 7,30 à 7,45 (mt : 2H) ; 7,52 et 7,54 (2 d, J = 5 Hz : 1H en totalité) ; 7,94 (mt : 1H) ; 8,70 (d, J = 5 Hz : 1H).

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-Hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-[2-(5-chlorothlén-2-y1)]pipéridine-3-carboxylate de méthyle

Une solution de 1 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 40 cm² d'acétonitrile et 10 cm² de méthanol est agitée à une température voisine de 20°C, puis additionnée de 1,16 g de carbonate de potassium et 0,5 g d'iodure de potassium. A la suspension obtenue, on ajoute 1 g de 2-chloro-5-(2-chloro-éthylthio)thiophène et 10 cm² d'acétonitrile. Le mélange est agité pendant 72 heures à une température voisine de 80°C. La masse réactionnelle est versée sur 75 cm² d'acétate d'éthyle, puis lavée par 3 fois 70 cm² d'eau. La phase organique est séchée sur

sulfate de sodium, filtrte, évaporte sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 45°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous une pression d'azote de 40 kPa sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-40µ; diamètre d'azote de 40 metre 20-40µ; diamètre d'azote d'a

3,5 cm; hauteur silice 31 cm), en éluant par de l'acétate d'éthyle et en recueillant des fractions de 30 cm². Les fractions 24 à 52 sont réunies et concentrées sous pression réduite (5 kPs) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,48 g de (3R,4R)-4-

PCT/FR00/02541

253

[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-chlorothifn-2-yl)] pipéridine-3-carboxylate de méthyle, sous forme d'une huile de couleur brune.

Spectre de masse : (IC) m/z : 535 MH*

2-Chloro-5-(2-chloroéthylthio)thiophène

5 A une solution de 17,9 g de 2-chloro-5-thiophènethiol dans 30 cm² de 1-chloro-2-bromoethane refroidi à une température voisine de 5°C, on ajoute sous agitation 28 cm² d'une solution aqueuse de soude 5N, puis on laisse revenir la température au voisinage de 20°C, tandis que l'agitation est pourauivie pendant 16 heures. Le mélange réactionnel est diluté par 300 cm² d'acétate d'éthyle, lavé par 3 fois 150 cm² d'eau. La solution organique est séchée sur sulfaite de sodium, filtrée, évaporée sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 45°C. On obtient 20,6 g de 2-chloro-5-(2-chloro-6thylthio)thiophène, sous forme d'une huile de couleur brune.

Spectre de masse : DCI m/z = 535 MH

Le 2-chloro-5-thiophémethiol peut être préparé selon E. JONES et M. MOODIE, Tetrahedron, 1965, vol. 21, 1333-1336.

Exemple 46

13

Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl|-1-[3-fluoro-3-phénylpropyl]pipéridine-3-carboxyllque.

Un mélange de 0,4 g de (3R,4R)-4-[3-(5-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(R,S)-fluoro-3-phénylpropyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle et 0,18 g de monohydrate hydroxyde de lithium dans 2 cm² d'eau et 10 cm² d'actione est agité pendant 3 jours à une température voisine de 20°C, puis évaport sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous une pression d'argon de 50 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45µ; diamètre 3 cm; 50 g), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol (95/5 en volumes) et en recueillant d'abord une fraction de 910 cm². Puis on élue par un mélange de dichlorométhane-méthanol (90/10 en volumes) et en recueillant des fractions de 13 cm². Les fractions 47 à 69 sont réunies puis évaporées sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu d'évaporation est repris par du dichlorométhane, filtré, concentré dans les mêmes conditions que ci-dessus. Le

produit obtenu est agité pendant 10 minutes dans 10 cm² d'éther diisopropylique. Les

WO 01/25277

PCT/FR00/02541

254

cristaux sont filtrés, lavés par 1 fois 5 cm² d'éther diisopropylique et 3 fois 5 cm² de pentane. On obtient 0,102 g d'acide (3R,4R)-4-{2-(6-méthoxyquinolim-4-yl)propy]}.

1-{3-fluoro-3-phénylpropyl}pipéridine-3-carboxylique, sous forme d'un solide de couleur grise fondant à 60°C, et correspondant à l'un des diastéréoisomères.

 $\alpha_0^{20} = +37,5 + /-0,9$ dans le méthanol à 0,5%.

Spectre de R.M.N. 'H (300 MHz, (CD),)SO d6, δ en ppm): de 1,45 å 3,10 (mis: 16H); 3,02 (t large, J = 7 Hz: 2H); 4,04 (s: 3H); 5,59 (mt, $J_{1p} = 48$ Hz: 1H); 7,32 (d, J = 4.5 Hz: 1H); de 7,35 å 7,50 (mt: 7H); 7,42 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,62 (d, J = 4.5 Hz: 1H);

10 (3R,4R) 4-{3-(6-Méthoxyquinolin-4-yi)propyi]-1-{3-(RS)-fluoro-3-phényipropyi]pipéridine-3-carboxylate de méthyle

A une solution agitée de 1,18 g de (3R,4R)-4-{3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(R,S)-hydroxy-3-phénylpropyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 17,7 cm² de dichlorométhane, on ajoute sous atmosphère inerte à une température voisine de 20°C 0,425 cm² de diéthylaminosulfure trifluorure. Après 3 heures d'agitation, le mélange est versé sur 32 cm² d'une solution aqueuse saturée d'hydrogémocarbonate de sodium. On ajoute 15 cm² de dichlorométhane, puis on agite le mélange pendant encore 10 minutes. Après décantation, la phase organique est séparée, tandis que la phase aqueuse est extraite par 3 fois 10 cm² de dichlorométhane. Les extraits

15

- organiques sont réunis, lavés par 3 fois 10 cm de dichioromenane. Les extraus organiques sont réunis, lavés par 3 fois 20 cm² d'eau, séchés sur sulfate de sodium, filtrés, concentrés sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 1,11 g d'un résidu que l'on purifie par chromatographie sous une pression d'argon de 50 kPa, sur une colonne de silice (granulométrie 20-45µ; diamètre 2,8 cm; 45 g silice), en éluant par un mélange d'acétate d'éthyle-méthanol (982 en colonne).
- volumes), et en recueillant des fractions de 15 cm². Les fractions 10 à 20 sont réunies puis évaporées sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,6 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolim-4-y])propyl]-1-[3-(RS)-fluoro-3-phénylpropyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle, sous forme d'une huile épaisse de couleur jaune clair.
- 30 Spectre infra rouge (CH,Cl,): 2951; 1732; 1621; 1509; 1473; 1227; 1167; 1031 et 8.48 cm²

PCT/FR00/02541

255

Le (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yi)propyl]-1-[3-(R,S)-hydroxy-3-phénylpropyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle peut être préparé par analogie avec la méthode décrite dans l'exemple 1.

Exemple 47

5 Trichlorbydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquipolin-4yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-ylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique

6,66 cm³ de méthanol maintenue à une température voisine de 20°C, on ajoute sous réactionnelle est évaporée à sec sous pression réduite (5 kPa) à une température additionné de 3,43 cm³ d'acide chlorhydrique aqueux concentré à 36 %. On obtient A une solution de 0,33 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-ylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans La solution obtenue est chauffée au voisinage de 60°C pendant 16 heures. La masse voisine de 60°C. Le résidu obtenu est repris dans 3,4 cm² d'eau distillée, puis volumes). Le filtrat est évaporé sous pression réduite (5 kPa) à une température agitation et sous atmosphère d'azote 1,33 cm² d'une solution aqueuse de soude 5N. une solution de couleur jaune que l'on évapore dans les mêmes conditions que précédemment. Le résidu d'évaporation est repris dans 10 cm² d'un mélange de dichloromethane-méthanol (80/20 en volumes). L'insoluble qui en résulte est filtré, lavé par 2 fois 2,5 cm3 d'un mélange de dichlorométhane-méthanol (90/10 en voisine de 40°C. On obtient 0,40 g de trichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-ylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique, sous forme d'un solide de couleur beige fondant à 155°C. ទ 15 20

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD)₂SO d6, à une température de 383K, δ en ppm). On observe un mélange de deux diastéréoisomères :

25 de 1,50 à 2,30 et de 3,15 à 3,65 (ms : 16H); 4,00 (s : 3H); 5,38 (mt : 1H); 7,18 (dd large, J = 8 et 5 Hz : 1H); 7,38 (d, J = 8 Hz : 1H); de 7,55 à 7,65 (mt : 2H); 7,69 (t, J = 8 et 2 Hz : 1H); 7,80 (mt : 1H); 8,20 (d large, J = 10 Hz : 1H); 8,48 (dmt, J = 5 Hz : 1H); 8,35 (d large, J = 5 Hz : 1H).

(3R,4R)-4-(3-(R,S)-Hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2-(pyridin-2-ytthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle

30

WO 01/25227

256

PCT/FR00/02541

15 cm² de méthanol est refroidie à une température voisine de 0°C sous atmosphère pendant 10 minutes, puis évaporé sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est repris dans 10 cm² d'un mélange de yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-ylthio)ethyl]piperidine-3-carboxylate de methyle dans inerte. On ajoute 0,063 g de borohydrure de sodium, puis après 15 minutes la température est ramenée au voisinage de 20°C pendant 16 heures. Après addition de 5 cm3 d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium, le mélange est agité dichlorométhane-méthanol (95/5 en volumes), puis filiré. L'insoluble est lavé par 2 fois 5 cm' du même mélange. Le filtrat est évaporé dans les mêmes conditions que ci-dessus. On obtient une meringue que l'on purifie par chromatographie sous une pression d'azote de 100 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-63µ; diamètre 3,5 cm; hauteur silice 35 cm) en éluant d'abord par un mélange de dichlorométhane-méthanol (96/4 en volumes), et en recueillant des fractions de 35 cm2. Après les 50 premières fractions, on élue par un mélange de puis évaporées sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On [2-(pyridin-2-ylthio)ethyl]piperidine-3-carboxylate de méthyle, sous forme d'une Une solution agitée de 0,77 g de (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4dichlorométhane-méthanol (90/10 en volumes). Les fractions 61 à 90 sont réunies obtient 0,33 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1laque de couleur beige. ព 15 20

Spectre infra rouge (CH,Ct): 2596; 2951; 1622; 1579; 1508; 1455; 1415; 1242; 1228; 1125; 1031; 856 et 831 cm²

(3R,4R)-4-[3-Oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yithio)éthyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle

Un mélange de 1,35 g de dichlorhydrate de (3R,4R).4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2-chloroéthyl)pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 20 cm² d'acétonitrile est agité à une température voisine de 20°C sous atmosphère inerte. On ajoute 1,37 g de carbonate de potassium et 0,456 g d'iodure de potassium, puis 0,367 g de 2-mercaptopyridine et 1 cm² de méthanol. On obtient une suspension rouge que l'on chauffe à une température voisine de 80°C pendant 1 heure 30 minutes. Après refroidissement de la masse réactionnelle à une température voisine de 20°C, l'insoluble est filiré, lavé par de l'acétonitrile. Le filtrat est évaport sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu d'évaporation est purifié par chromatographie sous une pression d'azote de 100 kPa, sur une

PCT/FR00/02541

257

colonne de gel de silice (granulométrie 40-63µ; diamètre 3,5 cm; hauteur silice 35 cm), en éluant par un mélange d'acétate d'éthyle-méthanol (95/5 én volumes) et en recueillant des fractions de 35 cm². Les fractions 19 à 40 sont réunies puis évaporées sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,77 g de (3R,4R)-4{3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-ylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle, sous forme d'une huile visqueuse de couleur rouge.

Spectre infra rouge (CH,CI,): 2952; 2809; 1733; 1692; 1620; 1580; 1455; 1415; 1243; 1125; 1029 et 853 cm²

Le (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-ylthio) ethyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle est préparé par analogie avec la méthode décrite dans l'exemple 5.

ដ

Exemple 48

Dichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-15 yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique, diastéréoisomère A et acide (3R,4R)-4-[3-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique, diastéréoisomère B.

1,2 g d'scide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-35 cm de long et 6 cm de diamètre, conditionnée avec 700 g de silice Kromasil°-CN (2-thienylthio)ethy]]pipéridine-3-acétique est chromatographié sur une colonne de La détection est effectuée en ultra violet à 265 nm. Après plusieurs injections sont concentrées sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,34 g d'un produit que l'on salifie de la façon suivante : 0,3 g de ce produit obtenue est versée sur 5 cm² d'éther chlorhydrique 5N. Après concentration du obtenu est repris par 20 cm³ d'eau, la solution lyophilisée. On obtient 0,190 g de 1-{2-(2-thiénylthio)éthy]]pipéridine-3-acétique, diastéréoisomère A, sous forme d'un (granulométrie 10μ). L'élution est effectuée à l'aide d'un mélange de dichlorométhano-éthanol-triétylamine (98/2/0,1 en volumes) Le débit est de 70 cm/minute. préparatives, on recueille les fractions correspondant au diastéréoisomère A. Celles-ci est repris dans 30 cm³ d'éther, filtré puis dissous dans 25 cm³ d'acétone. La solution mélange sous pression réduite dans les mêmes conditions que ci-dessus, le résidu yophilisat de couleur orangée. Au cours de la séparation préparative des deux dichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-23 2 3

WO 01/25227 PCT/FR00/02541

258

diastéréoisomères, les fractions-mélange sont concentrées comme ci-dessus pour un retraitement. Les conditions de séparation sont les suivantes : colonne de 35 cm de long et 6 cm de diamètre, conditionnée avec 700 g de silice Kromasil® (granulométrie 10μ). L'élution est effectuée à l'aide d'un mélange de dichlorométhane-acétonitrile-méhanol-triétylamine (60/40/40,1 en volumes) Le débit est de 80 cm²/minute. Après 3 injections préparatives on recueille les fractions correspondant au diastéréoisomère B. Celles-ci sont concentrées dans les mêmes conditions que ci-dessus. On obtient 0,34 g d'acide (3R,4R)-4-[3-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio) éthyl]pipéridine-3-acétique, diastéréoisomère B, sous forme d'une meningue de couleur jaune. (α_p²⁰=+55;4 +/-1,1) dans le dichlorométhane à 0,5 %).

dissiscionate A: Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₂),SO d6 svec ajout de quelques gouttes de CD₂COOD d4 à une température de 373K, 6 en ppm): de 1,40 à 1,90 et de 2,20 à 2,55 (mis: 10H); de 2,95 à 3,35 (mi: 8H); 3,99 (s: 3H); 5,40 (mi: 1H); 7,07 (d4, J = 5,5 et 3,5 Hz: 1H); 7,27 (d large, J = 3,5 Hz: 1H); de 7,55 à 7,65 (mi: 3H); 7,88 (d, J = 4,5 Hz: 1H); 8,17 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,88 (d, J = 4,5 Hz: 1H);

dissiterosisometer B: Spectre de R.M.N. ¹H (250 MHz, (CD₂)₂SO d6, 8 en ppm): de 1,20 à 2,80 (mts: 16H); 2,88 (t large, J = 7 Hz: 2H); 3,92 (s: 3H); 5,27 (mt: 1H); 20 7,04 (dd, J = 5,8 et 3,5 Hz: 1H); 7,17 (dd, J = 3,5 et 1,5 Hz: 1H); de 7,30 à 7,45 (mt: 2H); 7,54 (d, J = 4,5 Hz: 1H); 7,60 (dd, J = 5,5 et 1,5 Hz: 1H); 7,94 (d, J = 9,5 Hz: 1H); 8,71 (d, J = 4,5 Hz: 1H).

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyi]-1-[2-(2-thiênyithio)éthyi]pipéridine-3-acétique

25 Un mélange de 0,22 g de dichlorhydrate de (3R,4R),4-(3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthy]pipéridine-3-acétate de méthyle dans 5 cm² de dioxame, additiomé de 0,683 cm² de soude aqueuse 5N, est agité pendant 20 heures à une température voisine de 60°C. Après évaporation sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C, le résidu obtenu est purifié par chromatographie à pression atmosphérique sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45µ; diamètre 1 cm; volume de silice 20 cm²) en éluant par un mélange de chloroforme-méthanol-ammoniaque (12/3/1 en volumes). Les fractions 1

à 3 sont réunies, concentrées dans les conditions de ci-dessus. On obtient un produit

PCT/FR00/02541

259

que l'on sèche à l'étuve à poids constant sous pression réduite (10 Pa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,179 g d'acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)acétique, sous forme d'une meringue blanche qui est un mélange de deux hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thienylthio)ethyl]piperidine-3diastéréoisomères.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD_J); SO d6, 8 en ppm). On observe un mélange de deux diastéréoisomères :

de 1,15 à 2,80 (mts: 16H); 2,88 (t large, J = 7 Hz: 2H); 3,91 et 3,92 (2s: 3H en J=3,5 et 1 Hz : 1H); de 7,30 à 7,45 (mt : 2H); de 7,54 (mt : 1H); 7,60 (d large, J= totalité); 5,26 (mf: 1H); 5,53 (mt: 1H); 7,04 (dd, J = 5,5 et 3,5 Hz: 1H); 7,16 (dd, 5,5 Hz: 1H); 7,94 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,70 (d, J = 4,5 Hz: 1H). 9

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4yl)propyil-1-[2-(2-thienylthio)ethyl]piperidine-3-acetate de methyle ş Dichlorbydrate

chromatographie à pression atmosphérique sur une colonne de gel de silice soude aqueuse 5N, puis 0,17 g de borohydrure de sodium par petites fractions. Le mélange est agité pendant 3 heures à une température voisine de 20°C. Après addition de 10 cm3 d'eau, on évapore le méthanol sous pression réduite (5 kPa) à une dichlorométhane, puis les extraits réunis sont lavés par 2 fois 30 cm² d'eau, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés, concentrés sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient une huile que l'on purifie par mélange de dichlorométhane-méthanol (99/1 en volumes). Les fractions 56 à 115 sont réunies puis concentrées comme ci-dessus. On obtient une huile dont on fait le chlorhydrate de la façon suivante: l'huile est solubilisée dans 20 cm³ d'éther diéthylique, puis versée sur 2 cm³ d'éther chlorhydrique 1N. Le précipité formé est essoré, séché à l'étuve sous pression réduite (10 Pa) à une température voisine de A une solution de 0,84 g de (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétate de méthyle dans 12 cm² de méthanol maintenue à une température voisine de 20°C, on ajoute sous agitation 1 goutte de température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est extrait par 2 fois 20 cm¹ de (granulométrie 20-45μ; diamètre 2,5 cm; volume silice 150 cm³), en éluant par un 40°C. On obtient 0,3 g de dichlorhydrate de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétate méthyle, sous forme d'un solide blanc. 15 2

52

30

PCT/FR00/02541 WO 01/25227

260

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD_{J)};SO d6 à une température de 383K,, 5 en ppm). On observe un mélange de deux diastéréoisomères :

3,27 (mt: 4H); 3,61 et 3,63 (2s: 3H en totalité); 4,00 (s: 3H); 5,38 (mt: 1H); 7,10 7,65 (d, J = 5 Hz: 1H); 7,76 (mt: 1H); 8,16 (d, J = 9,5 Hz: 1H); 8,85 (d, J = 4,5 (dd, J = 5 et 3,5 Hz : 1H); 7,29 (d large, J = 3,5 Hz : 1H); de 7,55 à 7,60 (mt : 2H); de 1,40 à 2,00 et de 2,25 à 2,70 (mts : 10H en totalité) ; de 2,90 à 3,40 (mf : 4H);

(3R,4R)-4-[3-Oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyi]-1-[2-(2thiénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétate de méthyle

chauffe pendant 20 heures à une température voisine du reflux, puis refroidi aux pipéridine-3-acétate de méthyle dans 60 cm3 d'acétonitrile on ajoute à une température voisine de 20°C, sous agitation, 1,5 g de 2-(2-chloroéthylthio)thiophène, puis 5,2 g de carbonate de potassium et 2,5 g d'iodure de potassium. Le mélange est A une solution de 2,8 g de (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl] ព 15

(5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient une huile que l'on purisse par environs de 20°C. On ajoute 130 cm² d'eau et 50 cm² d'acétate d'éthyle au mélange d'eau, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite chromatographie à pression atmosphérique sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45µ; diamètre 2,5 cm; volume silice100 cm³) en éluant par un réactionnel. Après décantation du mélange, la phase organique est lavée par 150 cm3

réunies, puis évaporées comme précédemment. On obtient 2,3 g d'une buile brune que l'on soumet une seconde fois à une purification par chromatographie à pression atmosphérique sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45µ; diamètre mélange de dichlorométhane-méthanol (95/5 en volumes). On recueille d'abord une fraction de 30 cm³, puis des fractions d'environ 10 cm³. Les fractions 1 à 4 sont méthanol (99/1 en volumes) et en recueillant des fractions de 10 cm² environ. Les fractions 21 à 30 sont réunies puis concentrées dans les conditions de ci-dessus. On obtient 0,84 g de (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-2,5 cm; volume silice 300 cm³), en éluant par un mélange de dichlorométhane-2 52

Spectre infra rouge (CH,Cl,): 2937; 2806; 2765; 1731; 1693; 1620; 1505; 1243

thienylthio)ethyl]piperidine-3-acetate de methyle, sous forme d'une huile jaune pâle.

3

PCT/FR00/02541

261

(3R,4R).4-[3-Oxo-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]piperidine-3-acetate de

Une solution de 10,8 g d'acide (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]1-(tert-butyloxycarbonyl)pipéridine-3-acétique dans 460 cm² de méthanol anhydre additionnés de 4,3 cm² d'acide sulfurique concentré (d=1,83) est chauffée à une température voisine de 65 °C sous agitation pendant 2 heures. Après refroidissement aux environs de 20°C, le mélange réactionnel est évaporé sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C, puis le résidu obtenu est repris par 200 cm² d'eau, rendu alcalin par addition d'hydrogénocarbonate de sodium. jusqu'à l'obtention d'un pH voisin de 8-9. Le mélange est extrait par 4 fois 200 cm² d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est alcalinisée jusqu'à un pH voisin de 11 par addition de la quantité nécessaire de carbonate de sodium. Le mélange est extrait par 2 fois 200 cm² d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont réunis, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés, évaporés sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 6,84 g de (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl) propyl]pipéridine-3-acétate de méthyle, sous forme d'une huile de couleur brune.

ដ

13

Spectre infra rouge (CCI,): 2935; 2812; 1738; 1692; 1620; 1504; 1242; 1032 et 851 cm²

Acide (3R,4R)-4-[3-0x0-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(terbutyloxycarbonyl)pipéridine-3-acétique

20

A une solution de 1,2 g de (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-y/l)propyl]-1(tert-butyloxycarbonyl)pipérjdine-3-acétaldéhyde dans 60 cm² d'acétone, on ajoute en
1 heure environ, sous agiation et à une température voisine de 25°C, une solution de
0,85 g de permanganate de potassium dans 25 cm² d'eau et 120 cm² d'acétone. Le
mélange est agité pendant 3 heures à cette même température, puis refroid à environ
10°C. Une solution de 5 g de sulfite de sodium dans 200 cm² d'eau est ajoutée au
mélange réactionnel, puis le mélange obtenu est filuré sur célite. L'acétone du filtrat
est évaporte sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C, puis le
résidu d'évaporation est repris par 200 cm² d'eau, lavé par 200 cm² d'éther
diéthylique. La phase aqueuse est décantée, acidifiée par de l'acide citrique à l'état
solide à un pH voisin de 3-4, extraite par 200 cm² d'éther diéthylique. La solution
éthérée décantée est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, évaporée dans les
conditions de ci-dessus. On obtient 0,74 g d'acide (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-

WO 01/25227

PCT/FR00/02541

262

méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(terr-butyloxycarbonyl)pipéridine-3-acétique, sous forme d'un solide jaune.

Spectre infra rouge (KBr): 2932; 2588; 1730; 1690; 1620; 1431; 1246; 1165 et

5 (3R,4R)-4-[3-Oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yi)propyi]-1-(terr-butyloxycarbonyl)pipéridinc-3-acétaldéhyde

A une solution de 8,3 cm³ de chlorure d'oxalyte dans 65 cm³ de dichlorométhane refroidie à une température voisine de -60°C, on ajoute lentement, sous agitation et sous atmosphère inerte, un mélange de 13,7 g de diméthylaulfoxyde dans 65 cm² de dichlorométhane. Après 15 minutes d'agitation du mélange, on ajoute lentement 10 g de (3R,4R)-3-(2-hydroxyethyl)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl) propyl]-1-(tert-butyloxycarbonyl)pipétidine solubilisés dans 65 cm² de dichlorométhane. Après 30 minutes d'agitation du mélange, on ajoute finalement, goutte à goutte, 61,7 cm² de triéthylamine dissous dans 65 cm² de dichlorométhane. Le mélange est encore agité pendant 3 heures aux environs de -60°C, puis versé sur 400 cm² d'eau glacée. Après décantation du mélange, la phase organique est lavée par 400 cm² d'une solution aqueuse d'acide citrique à 10 % (en masse), puis séchée sur sulfâte de magnésium, filurée, évaporée sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 9,95 g de (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(tert-butyloxycarbonyl)pipéridine-3-acétaldéhyde,

12

10

Spectre infra rouge (CCI,): 2932; 2720; 1729; 1694; 1430; 1244; 1164 et 850 cm⁻¹

forme d'une huile de couleur brune.

20

(3R,4R)-3-(2-Hydroxyéthyl)-4-[3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4yl)propyl)-1-(*ter*-butyloxycarbonyl)pipéridine

25 A une solution de 52,6 g de (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1(terr-butyloxycarbonyl)-3-vinylpipéridine dans 500 cm³ de toluène, on ajoute 33,4
cm³ de complexe de triéthylamine borane sous agitation, à une température voisine de
20°C, puis le mélange est chauffè pendant 18 heures à une température voisine de
110°C. Après avoir concentré le mélange réactionnel sous pression réduite (5 kPa) à
o une température voisine de 45°C, le résidu obtenu est repris par 500 cm³ de
tétrahydrofuranne. La solution qui en résulte est additionnée en 20 minutes environ
de 63 cm³ d'eau, puis on ajoute en 1 heure environ et par petites fractions, 47,5 g de

PCT/FR00/02541

263

perborate de sodium. Le mélange est agrité pendant 4 heures à une température voisine de 20°C, puis on ajoute 300 cm² d'une solution saturée de chlorure d'ammonium. La solution organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, concentrée dans les mêmes conditions que ci-dessus. Le résidu obtenu est purifié par

- chromatographie sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45µ; diamètre 9 cm; volume silice 2500 cm²) en éluant d'abord par un mélange de dichlorométhaneméthanol (97,5/2,5 en volumes) et en recueillant des fractions d'1 litre. Les fractions 1 à 17 sont séparées, puis on élue par un mélange de dichlorométhane-méthanol (95/5 en volumes) en recueillant des fractions d'1 litre. Les fractions 30 à 35 sont réunies et l'on élue finalement par un mélange de dichlorométhane-méthanol (90/10 en volumes) en recueillant des fractions d'1 litre. Les fractions 36 à 41 sont réunies, tandis que l'ensemble des fractions 30 à 41 est évaporé sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 20 g de (3R,4R)-3-(2-hydroxyethyl)-4-[3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(terr-
- 15 butyloxycarbonyl)pipéridine, sous forme d'une huile.

Spectre infra rouge (CH,Cl,) : 3612 ;2480 ;2937 ;1680 ;1432 ;1243 ;1163 et 859 cm

(3R,4R)-4-[3-Oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yf)propyl]-1-(*ien*-butyloxycarbonyl)-3-ynylpipéridine

propyl]-3-vinylpipéridine dans 1700 cm² de dichlorométhane, on ajoute en 20 minutes environ, à une température voisine de 20°C, 162 cm' de triéthylamine, puis en 2 heures 85 g de di-tertiobutyl dicarbonate solubilisés dans 300 cm3 de dichlorométhane. Le mélange est agité pendant 16 heures à une température voisine de 20°C, puis on y ajoute 400 cm3 d'eau. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, évaporée sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient un résidu huileux que l'on reprend par 1000 cm² d'acétate d'éthyle et que l'on lave par 2 fois 200 cm²d'eau, 1 fois par 250 cm³d'une solution aqueuse saturée d'acide citrique, 2 fois par 200 cm³ d'eau. La solution organique est séchée sur susfate de magnésium, filtrée, concentrée dans les conditions de ci-dessus. On obtient 148 g de (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-A une solution agitée de 126 g de (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl) méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(terr-butyloxycarbonyl)-3-vinylpipéridine, forme d'une buile de couleur brune. 20 25 8

Spectre infra rouge (CH,Cl,): 2979;1683;1431;1246;1164 et 853 cm⁻¹

WO 01/25227

PCT/FR00/02541

264

La (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-3-vinylpipéridine peut être obtenue par application de la méthode décrite dans la demande de brevet FR 2 354 771.

Exemple 49

5 Acide (3R,4R)-1-(2-(3-fluorophény)thio)éthyi]-4-(3-hydroxy-3-(6-méthoxy-quinolin-4-yl)propyi]pipéridine-3-acétique, diastéréoisomère A et acide (3R,4R)-1-[2-(3-fluorophény)thio)éthyi]-4-[3-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyi]pipéridine-3-acétique, diastéréoisomère B.

On chromatographie 0,7 g d'acide (3R,4R)-1-[2-(3-fluorophenylthio)ethyl]-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-acétique sur une colonne de 35 cm de long et 6 cm de diamètre, conditionnée avec 700 g de silice KROMASIL* (granulométrie 10µ). L'élution est effectuée à l'aide d'un mélange de dichlorométhane-acétonitrile-méthanol-triéthylamine (56/40/4/0,5 en volumes). Le débit est de 70 cm/mn. La détection est effectuée en ultra violet à 265 nm. Plusieurs

injections preparatives out conduit à la séparation des 2 diastéréoisomères. Les fractions correspondant au premier, le diastéréoisomère A, sont concentrées sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. La masse cristalline obtenue est séchée à l'étuve sous pression réduite (10 Pa) à une température voisine de 20°C. On obtient 0,185 g d'acide (3R,4R)-1-[2-(3-fluorophénylthio)éthyl]-4-[3-hudrour-3-f.f.méthoruminalin-4 allacond-phistorial architique disestateboisomère

15

hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-acétique, diasteréoisomère A, sous forme d'un solide de couleur blanc casse. (α_p²⁸ = -55.9 +/-1,2 dans le méthanol à 0,5 %). Les fractions mélange sont concentrées dans les mêmes conditions que ci-dessus pour retraitement. De nouvelles injections sont réalisées pour obtenir le second diastéréoisomère. Trois injections préparatives permettent d'obtenir les fractions correspondant au diastéréoisomère B. Celles-ci sont concentrées sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. La masse cristalline obtenue est séchée à l'étuve sous pression réduite (10 Pa) à une

température voisine de 20°C. On obtient 0,200 g d'acide(3R,4R)-1-[2-(3-fluorophénylthio)éthyl]-4-[3-hydroxy-3-(6-méthoxy-quinolin-4-yl)propyl]pipéridine30 3-acétique, diastéréoisomère B, sous forme d'un solide de couleur blanc cassé. ($\alpha_p^{D} = +41,0$ +-1,0 dans le méthanol à 0,5 %).

disattricoisomère A : Spectre de R.M.N.¹H (400 MHz, (CD₁),SO d6, δ en ppm) : de 1,5 à 1,85 et de 1,95 à 2,20 (2 séries de mts : 11H en totalité) ; de 2,40 à 2,60 (mt :

PCT/FR00/02541

365

3H); 2,65 à 2,80 (mt: 2H); 3,08 (t, J = 7 Hz: 2H); 3,92 (s: 3H); 5,27 (mt: 1H); 5,52 (mf: 1H); 6,98 (t dédoublé, J = 8,5 et 2,5 Hz: 1H); de 7,10 à 7,20 (mt: 2H); de 7,25 à 7,45 (mt: 3H); 7,55 (d, J = 4,5 Hz: 1H); 7,94 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,71 (d, J = 4,5 Hz: 1H).

s diasterboisomera B: Spectre de R.M.N. IH (400 MHz, (CD₂),SO d6, 5 en:ppm): de ... 1,30 å 1,90 et de 1,95 å 2,15 (2 séries de mts : 10H en totalité) ; de 2,40 å 2,60 (mt : ... 3H); 2,75 (mt : 1H); de 2,95 å 3,15 (mf : 2H) ; 3,10 (t, J=7 Hz : 2H) ; ;3,93 (s : ... 3H); 5,28 (mt : 1H); 5,53 (d, J=5 Hz : 1H); 7,00 (t dédoublé, J=8,5 et 2,5 Hz : ... 1H); de 7,10 å 7,20 (mt : 2H); 7,35 (mt : 1H); de 7,10 å 7,20 (mt : 2H); 7,35 (mt : 1H); de 7,35 å 7,45 (mt : 2H); de 7,10 å 7,25 (d, J=9,5 Hz : 1H); 8,72 (d, J=4,5 Hz : 1H); de 11,00 å 12,5 (mf très étalé : 1H).

Acide (3R,4R)-1-[2(3-fluorophénylthio)éthyl]-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolln-4-yl)propyl] pípéridine-3-acétique

Une solution de 1,3 g de (3R,4R)-1-[2-(3-fluorophénylthio)éthyl]-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-acétate de méthyle dans 20 cm² de dioxanne, additionnée de 2 cm² de soude aqueuse 5N, est chauffée sous agitation pendant 20 heures à une température voisine de 60°C. Le mélange réactionnel est évapore sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C, puis le résidu obtenu est repris par 30 cm² d'eau et 5 cm² de méthanol, acidifié par de l'acide citrique. Les solvants sont évapores dans les mêmes conditions que précédemment, puis le résidu obtenu est repris par 70 cm² d'un mélange de dichlorométhane-méthanol (80/20 en volumes). Les cristaux d'acide citrique sont filitrès ; le filtrat est évapore comme ci-dessus, et le résidu d'évaporation est repris par 30 cm² d'ether diéthylique, filtré, séché à l'air. On obtient 1,1 g d'acide (3R,4R)-1-[2-

25 (3-fluorophénylthio)éthyl]-4-{3-(R,S)-hydroxy-3-{6-méthoxyquinolin-4yl)propyl]pipéridine-3-acétique, sous forme d'un solide de couleur crème. Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₁),SO d6, δ en ppm). On observe un mélange de deux dissréréoisomères :

de 1,15 à 1,90 - de 2,00 à 2,25 et de 2,35 à 2,90 (mts : 16H en totalité) ; 3,13 (t large, 30 J = 7 Hz : 2H) ; 3,92 (s : 3H) ; 5,27 (mt : 1H) ; 5,54 (mt : 1H) ; 7,00 (t dédoublé, J = 8,5 Hz : 1H) ; de 7,10 à 7,25 (mt : 2H) ; de 7,30 à 7,50 (mt : 3H) ; 7,55 (mt : 1H) ; 7,94 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,71 (d, J = 4,5 Hz : 1H) ; de 11,50 à 13,50 (mf très étalé : 1H) ;

WO 01/25227

PCT/FR00/02541

266

Exemple 49A

Dichlorhydrate de (3R,4R)-1-{2-(3-fluorophényithio)éthyl]-4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-acétate de méthyle A une solution de 3,2 g de (3R,4R)-1-[2-(3-fluorophénylthio)éthyl]4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-y]propyl]pipéridine-3-acétate de méthyle dans 50 cm² de méthanol, additionnée de 2 gouttes de soude aqueuse 5N et maintenue à une température voisine de 20°C, on ajoute sous agitation et par petites fractions 0,28 g de borohydrure de sodium. Le mélange est agité pendant 4 heures à une température voisine de 20°C. Après addition de 30 cm² d'eau, le mélange est extrait par 2 fois 30 cm² de dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont lavées par 60 cm² de dichlorométhane.

- d'eau, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées, évaporées sous pression réduite d'eau, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées, évaporées sous pression réduite.

 (5 kPa) à une température voisine de 40°C. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie à pression atmosphérique sur une colonne de gel de silices chromatographie à pression atmosphérique sur une colonne de gel de silices (granulométrie 20-45µ; diamètre 4 cm; volume silice 520 cm²), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol (99/1) et en recueillant des fractions d'environ 60 cm². Les fractions 40 à 72 sont réunies puis évaporées comme dans les conditions précédentes. On obtient 1,7 g d'une huile dont on fait le chlorhydrate de la façon suivante : une solution de 0,30 g d'huile dans 5 cm² d'éther diéthylique est versée sur
- 5 cm³ d'éther chlorhydrique 5N. Le gel obtenu est dilué par 10 cm³ d'éther, agité pendant 15 minutes à une température voisine de 20°C, puis évaporé sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 30°C. Le résidu obtenu est solubilisé dans 30 cm³ d'eau, puis lyophilisé. On obtient 0,26 g de dichlorhydrate de (3R,4R)-1- [2-(3-fluorophénylthio)éthyl]-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl] pipéridine-3-acétate de méthyle, sous forme d'un lyophilisat de couleur crème.
- Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD)₂), SO d6 avec ajout de quelques gouttes de CD3COOD d4 à une température de 373K, 8 en ppm). On observe un mélange de deux diastéréoisomères:

de 1,45 à 2,00 et de 2,25 à 2,60 (mts : 10H en totalité) ; de 3,05 à 3,45 (mts : 8H) ; 3,60 et 3,63 (2s : 3H en totalité) ; 3,97 et 3,98 (2s : 3H en totalité) ; 5,39 (mt : 1H) ; 7,03 (mt : 1H) ; 7,23 (mt : 2H) ; 7,37 (mt : 1H) ; de 7,50 à 7,65 (mt : 2H) ; 7,80 (mt :

1H); 8,12 (d, J = 9,5 Hz: 1H); 8,84 (d, J = 5 Hz: 1H).

30

(3R,4R)-1-[2-(3-Kluorophénylthio)éthylj-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinoiln-4yl)propyl]pipéridine-3-acétate de méthyle

ដ

္ ဒီ

Spectre infra rouge (CH,Cl,): 2936; 2806; 1731; 1692; 1620; 1505; 1474; 1243; ... 881 et 853 cm⁻¹

Le (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-acétate de méthyle a été obtenu dans l'exemple 48.

Exemple 50

25 Acide (3R,AR)-4-[3-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-difluorophényl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylique

Un mélange de 0,89 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl) propyl]-1-[2-(3,5-difluorophényl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 9 cm³ de dioxanne additionnés de 1,41 cm³ de soude aqueuse 5N est agité pendant 18 heures à une température voisine de 60°C. Après refroidissement aux environs de 20°C, le mélange réactionnel est évaporé sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie, sous une pression d'azote de 50 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie

2

WO 01/25227

PCT/FR00/02541

268

20.45µ; diamètre 3,3 cm; masse 56 g) en éluant d'abord par un mélange de dichlorométhane-méthanol (95/5 en volumes). On recueille d'abord une fraction de 100 cm², puis des fractions de 16 cm². Les fractions 1 à 36 sont séparées. On élue-ensuite par un mélange de dichlorométhane-méthanol (75/25 en volumes). On effectue une première fraction de 200 cm², une seconde de 150 cm², ipuis une troisième de 100 cm². Ces deux dernières sont réunies, concentées comme ci-dessus. Le résidu obtenu est repris dans le dichlorométhane, filtré. Le filtrat est évaporé su comme précédemment, puis le nouveau résidu obtenu est trinué dans 25 cm² d'un mélange d'éther diisopropylique-pentane (50/50 en volumes). Le produit, qui cristallise est filtré, lavé par 2 fois 10 cm² du même mélange, puis 3 fois 10 cm² de pentane. On obtient 0,53 g d'acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-difluorophényl)prop-2-ynyl]pipéridine-3; carboxylique, sous forme d'un solide de couleur crème fondant à 106°C.

Spectre de R.M.N.. ^IH (300 MHz, (CD₂),SO d6, δ en ppm). On observe un mélange ... de deux diastéréoisomères :

de 1,40 à 1,95 (mt : 7H) ; de 2,30 à 3,00 (mt : 5H) ; 3,57 et 3,59 (2s : 2H en totalité) ; 3,90 et 3,93 (2s : 3H en totalité) ; 5,25 (mt : 1H) ; 5,55 (mf : 1H) ; 7,22 (mt : 2H) ; de 7,25 à 7,45 (mt : 3H) ; 7,56 (mt : 1H) ; 7,94 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,70 (d, J = 4,5 Hz : 1H) ; de 12,10 à 12,80 (mf étalé : 1H).

A un mélange de 0,95 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(prop-2-ynyl)pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 9,5·cm²..de riféthylamine, agité à une température voisine de 20°C sous atmosphère inerte, on

- ajoute 0,138 g de tétrakis triphénylphosphine palladium, 0,046 g d'iodure cuivreux et 0,42 cm² de 1-bromo-3,5-difluorobenzène. Le mélange est chauffé à une température voisine de 80°C pendant 3 heures. Après refroidissement à environ 20°C, le mélange réactionnel est repris par 30 cm² d'acétate d'éthyle et 30 cm² d'eau, agité pendant 5 minutes. La phase organique est décantée tandis que la couche aqueuse est extraire
- par 2 fois 30 cm² d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont réunis, lavés par 3 fois 30 cm² d'eau, séchés sur sulfate de sodium, filtrés, concentrés sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous une pression d'azote de 50 kPa, sur une colonne de gel de

PCT/FR00/02541

369

silice (granulométrie 20.45µ; diamètre2,3 cm; 40 g) en éluant par de l'acétate d'éthyle pur. On recueille d'abord 2 fractions de 100 cm², puis on effectue des fractions de 20 cm². Les fractions 8 à 40 sont réunies, évaporées dans les conditions de ci-clessus. On obtient 0,967 g de (3R,4R)4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-5 méthoxyquinolim-4-y)propyl]-1-[3-(3,5-difluorophényl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle, sous forme d'une méringue de couleur orangée.

Spectre infra-rouge (KBr): 3424; 2948; 1734; 1618; 1586; 1432; 1242; 1122; 1028; 990; 856 et 373 cm²

Le (3R,4R)-4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(prop-2-ynyl)
10 "pipéridine-3-carboxylate de méthyle peut être préparé comme décrit dans
l'exemple 32.

Exemple 51

silice (granulométrie 20-45µ; diamètre 3 cm; 25 g), en éluant par un mélange de pendant 17 heures à une température voisine de 60°C. Après refroidissement à comme ci-dessus. Le résidu d'évaponation est repris par du dichlorométhane, filtré... Le filtrat est concentré comme dans les conditions précédentes, puis le produit obtenu 15.". Un mélange de 0,874, g. de (3R,4R) 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl) environ 20°C, le mélange réactionnel est évaporé sous pression réduite (5 kPa) à une pipéridine-3-carboxylique, sous forme d'un solide jaune pâle fondant à 109°C, dichlorométhane-méthanol (85/15 en volumes), en recueillant d'abord une fraction de hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,5-difluorophényl)prop-2:ynyl] dans 8,8 cm² de dioxanne additionnés de 1,37 cm² de soude aqueuse 5N est agité température voisine de 40°C. On obtient une huile que l'on purisse par chromatographie sous une pression de 50 kPa d'azote, sur une colonne de gel de propyl]-1-[3-(2,5-difluorophényl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylate de méthylé 100 cm², puis des fractions de 50 cm². Les fractions 3 et 4 sont réunies, concentrées est repris sous agitation par 40 cm² d'un mélange de pentane-éther diisopropylique (50/50 en volumes) pendant 16 heures à une température voisine de 20°C. Les cristaux obtemus sont essorés, lavés par 2 fois 10 cm³ du même mélange:que cidessus, puis 3 fois 20 cm³ de pentane. On obtient 0,392 g d'acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-20. 2 32

WO 01/25227 PCT/FR00/02541

270

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD_j),SO d6, 8 en ppm). On observe un mélange de deux diastéréoisomères :

de 1,40 à 2,00 (mts: 7H); de 2,30 à 3,00 (mt: 5H); 3,64 et 3,65 (2s: 2H en totalité); 3,90 et 3,92 (2s: 3H en totalité); 5,26 (mf: 1H); 5,56 (mf: 1H); de 7,25 à 7,50 (mt: 5H); 7,56 (mt: 1H); 7,94 (d, J= 9 Hz: 1H); 8,71 (d, J= 4,5 Hz: 1H); de 12,40 à 12,70 (mf: 1H).

0,16 cm² de tétrakis triphénylphosphine palladium, 0,053 g d'iodure cuivreux et de atmosphère inerte à une température voisine de 80°C. Après refroidissement à que l'on purifie par chromatographie sous une pression de 50 kPa d'azote; sur une . 0,47 cm² de 1-bromo-2,5-difluorobenzène est agité pendant 3 heures 15 minutes sous 15 30 cm² d'eau, sous agitation. La phase organique est separée tandis que la phase pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient un produit propyl]-1-(prop-2-ynyl)pipéridine-3-carboxylate de méthyle, 11 cm² de triéthylamine, aqueuse est extraite par 2 fois 30 cm² d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont réunis, lavés par 3 fois 25 cm² d'eau, séchés sur sulfate de sodium, concentrés sous par de l'acétate d'éthyle et en recueillant d'abord une fraction de 300 cm², puis des Un melange de 1,1 g de (3R,4R)-4[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl) · · · environ 20°C, le mélange réactionnel est additionné de 30 cm² d'acétate d'éthyle et colonne de gel de silice (granulométrie 20-45µ; diamètre 3,3 cm; 50 g), en éluant fractions de 32 cm³. Les fractions 7 à 22 sont réunies, puis concentrées dans les conditions de ci-dessus. On obtient 0,91 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,5-difluorophényl)prop-2-ynyl]pipéndine-3-25 carboxylate de méthyle, sous forme d'une meringue de couleur blanc cassé...

Spectre infra rouge (CCl.): 3614; 2950; 1738; 1622; 1497; 1249; 1163; 1033 et 873 cm⁻¹

Le (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(prop-2-ynyl) pipéridine-3-carboxylate de méthyle a été préparé dans l'exemple 43.

30 Exemple 52

mélange de deux diastéréoisomères.

PCT/FR00/02541

271

. Acide (3R,4R)-1-[2-(cyclohexylthio)ethyl]-4-[3-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4yl)propyl]pipéridine-3-acétique, diastéréoisomère A et acide (3R,4R)-1-{2-(cyclohexylthio)éthyl]-4-[3-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4yl)propyl]pipéridine-3-acétique, diastèréoisomère B.

- 35 cm de long et 6 cm de diamètre, conditionnée avec 700 g de silice KROMASIL. injections préparatives ont conduit à la séparation des 2 diastéréoisomères. Les fractions correspondant au premier, le dastéréoisomère A, sont concentrées sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu d'évaporation obtenu est séché à l'étuye, sous pression réduite (10 Pa) à une température voisine de 20°C. On obtient 0,310 g d'acide (3R,4R),1-[2-(cyclohexylthio)ethyl]-4-[3-hydroxydichlorométhane-acétonitrile-méthanol-triéthylamine (56/40/4/0,5 en volumes). Le acétique, diastéréoisomère B, sous forme d'une meringue de couleur beige: (a," = (granulométrie 10µ). L'élution est effectuée à l'aide d'un mélange de (cyclohexylthio)ethyl]-4-[3-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]piperidine-3quinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-acétique est chromatographié sur une colonne de résidu d'évaporation obtenu est séché à l'étuve, sous pression réduite (10 Pa) à une. concentrées sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le débit est de 70 cm³/mn. La détection est effectuée en ultra violet à 265 nm. Deux 3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipétidine-3-acétique, diastéréoisomère A,: sous forme d'une meringue de couleur beige. $(\alpha_{\rm p}^{20}=-43,64/-1,0$ dans le dichlorométhane température voisine de 20°C. On obtient 0,260 g d'acide (3R,4R)-1-[2à 0,5%). Les fractions correspondant au second, le diastéréoisomère B, sont 1,3 g d'acide (3R,4R)-1-[2-(cyclobexylthio)éthyl]-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxy-+55,4 +/-1,1 dans le dichlorométhane à 0,5%) : · 유.;
- distitrational A: Spectre de R.M.N. IH (300 MHz, (CD,), SO de, 8 en ppm): de 1,10 à 2,20 et de 2,30 à 2,80 (2 séries de mts : 29H en totalité) ; 3,93 (s : 3H) ; 5,28 (dd large, J.=.7,5 et 3 Hz: 1H); de 5,30 à 5,70 (mf étalé: 1H); de 7,35 à 7,45 (mt; 2H); 7,56 (d, J = 4,5 Hz: 1H); 7,94 (d, J = 9,5 Hz: 1H); 8,72 (d, J = 4,5 Hz: 1H).

diastereoisomère B : Spectre de R.M.N. IH (300 MHz, (CD.), SO d6, 8 en ppm) : de (dd large, J = 7,5 et 3 Hz : 1H); de 5,30 à 5,75 (mf étalé : 1H); de 7,35 à 7,45 (mt : 1,10 à 2,10 et de 2,30 à 2,80 (2 séries de mts : 29H en totalité) ; 3,92 (s : 3H) ; 5,27 2H); 7,54 (d, J = 4,5 Hz: 1H); 7,94 (d, J = 9,5 Hz: 1H); 8,71 (d, J = 4,5 Hz: 1H). . وز...

PCT/FR00/02541 WO 01/25227

272

(3R,4R)-1-[2-(cyclohexylthio)éthyl]-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-acétique

3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-acétate de méthyle dans 35 cm3, de vasta A une solution de 1,9 g de (3R,4R)-1-[2-(cyclohexylthio)éthyl]-4-[3-(R,S)-hydroxy-

- ्कृः de dichlorométhane. L'extrait organique est concentré sous pression réduite (S.kPa) का 19 10 N. unestempérature voisine, de 50%C. Les résidu d'évaporation est repris par 20 fois. 110 : :: voisine de 60°C. On obtient 1,9 g d'acide (3R,4R)-1-[2-(cyclohexylthio)éthyl]-4-[3- · ·: dioxanne, on ajoute sous agitation à une température voisine de 20°C, 2,96 cm² de or en solide jaune obtenu est additionné de 20 cm² d'eau, acidifié par la quantité suffisante 🕬 20.: v pression réduite, d'abord sous 5 kPa, puis à l'étuve sous 10.Pa, à une température 🖙 etant filtre après chaque reprise. Les filtrats réunis sont concentrés comme ci-dessus, ::: d'acide citrique pour obtenir un pH voisin de 4-5. Le mélange est extrait par.50 cm² ::les conditions précédentes. Les cristaux obtenus sont repris dans 50 cm² d'éther voisine de 60°C. Le mélange réactionnel est évaporé sous pression réduite (5.kPa) à soude aqueuse SN: La solution est chauffée pendant 16 heures à une température. 15 100 cm² d'un mélange de dictilorométhane-méthano! (90/10 en volumes), l'insoluble : diéthylique, filtres, lavés par 2 fois 50 cm² d'éther. Le produit est enfin séché sous d'acétone, évaporé à nouveau comme ci-dessus. Après avoir repris le résidu obtenu puis le résidu obtenu est repris par 50 cm² d'éther diéthylique, évaporé comme dans . 10 ... par 50 cm, d'éther diéthylique et concentré comme dans les conditions précédentes, le une température voisine de 50°C, puis le résidu obtenu est repris par 50..cm²
 - (R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-acétique; sous forme . X a . . . d'un solide de couleur jaune.
- Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD), SO d6, 8 en ppm). On observe un mélange de deux diastéréoisomères :

ž,

7,45 (mt: 2H); 7,55 (mt: 1H); 7,95 (d, J=9,5 Hz: 1H); 8,72 (d, J=4,5 Hz::1H); de 1,00 à 2,95 (mts: 29H); 3,92 (s: 3H); 5,27 (mt: 1H); 5,54 (mf: 1H): de 7,30 à de 10,80 à 11,90 (mf très étalé : 1H).

Exemple 52A

Dichlorhydrate du (3R,4R)-1-[2-(cyclohexyithio)éthyl]-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-acétate de méthyle 30

· · · · méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-acétate de méthyle dans 50 · cm³ : de · · · atmosphère inerte, 0,42 g de borohydrure de sodium. Le mélange est agité pendant à une température voisine de 45°C. Après addition de 100 cm² d'eau au résidu méthanol additionnés d'1 goutte de soude 5N, refroidie à une température voisine de an 2 heures à cette température, puis refroidi aux environs de 10°C. On ajoute alors av 15°C, on ajoute par petites fractions, en 1 heure environ, sous agitation et sous goutte à goutte 10 cm3 d'eau. Le mélange est concentré sous pression réduite. (5 kPa) le melange pendant I heure à une température voisine de 20°C. Le mélange est filtré, 10 sont seches sur sulfate de sodium, filtres, concentres comme ci-dessus. On obtient une · : A · une solution · de · 3,5 g de (3R,4R)-1-[2-(cyclohexylthio)éthyl]-4-[3-oxo-3-(6-:: en éluant par de l'acétate d'éthyle, et en recueillant des fractions de 30 cm2 Les solubilise 0,5 g de produit dans 10 cm d'éther diéthylique, puis on verse la solution huile que l'on purifie par chromatographie sous une pression de 50 kPa d'azote, sur 15 On obtient 2,44 g d'un produit dont on fait le chlorhydrate de la façon suivante : On. dans 5 cm' d'ether chlorhydrique IN. On ajoute 10 cm' d'ether, puis on laisse agiter le gâteau lavé par 2 fois 10 cm3 d'éther diéthylique, séché sous pression réduite obtenu, on extrait le mélange par 2 fois 100 cm' d'acetate d'éthyle. Les extraits reunis (5 kPa) à une température voisine de 20°C, puis à l'étuve sous pression réduite (10 Pa) à une température voisine de 60°C. On obtient 0,46 g de dichlorhydrate du propyl]pipéridine-3-acétate de méthyle, sous forme d'un solide de couleur rose pâle, fractions 19 à 42 sont réunies, concentrées comme dans les conditions précédentes. une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45μ; diamètre 3 cm; hauteur 35 cm), (3R,4R)-1-[2-(cyclohexylthio)éthyl]-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl) fondant a 80°C en se ramollissant.

25 Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD_J),SO d6 à une température de 383K, 5 en ppm). On observe un mélange de deux disstrtéoisomètres:

de 1,20 à 2,05 et de 2,30 à 2,65 (mts: 20H en totalité); 2,82 (mt: 1H); de 2,85 à 3,50 (mf étalé: 4H); 2,96 (mt: 2H); 3,19 (mt: 2H); 3,62 et 3,63 (28° 3H entotalité); 4,00 (s: 3H); 5,37 (mt: 1H); de 7,50 à 7,65 (mt: 2H); 7,73 (mf²⁰⁰⁰ 1H); 3000, 8,15 (d large, J = 9 Hz: 1H); 8,83 (d, J = 4,5 Hz: 1H).

(3R,4R)-1-[2-(Cyclohexylthlo)éthyl]-4-[3-0x0-3-(6-méthoxyqulnolln-4yl)propyl]pipéridine-3-acétate de méthyle

WO 01/25227

PCT/FR00/02541

274

10 ... concentrés sous pression réduite (5. kPa) à une température voisine de 45%C: On hauteur 46 cm), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol. (95/5 en 🐑 par chromatographie sous une pression de 50 kPa d'azote, sur une colonne de gel de 🔑 20 mêmes conditions que précédemment. On obtient 3,7 g de (3R,4R)-1-[22: 1 esilice (granulométrie 20-45µ; diamètre 4 cm; hauteur 40 cm) en éluant par un : - - 18 heures à une température voisine de 80°C. Après refroidissement à environ 20°C, . . . ··· le mélange est additionné de 100 cm² d'eau et 100 cm² d'acétate d'éthyle. La phase .obtient une huile que l'on purifie par chromatographie sous une pression de 50 kPa d'azote, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45µ; diamètre 3,5 cm; :: 5.: potassium et 7,25 g de carbonate de potassium. Le mélange est chauffé pendant va. organique est décantée tandis que la phase aqueuse est extraite par 200 cm², d'acétate. .e. d'éthyle. Les extraits organiques sont réunis, séchés sur sulfate de sodium, filtrés, oncentrées comme ci-dessus. On obtient un produit que l'on purifie une seconde fois mélange d'acétate d'éthyle cyclohexane (7/3 en volumes) et en recueillants des .. A une solution de 3,9 g de (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]. une température voisine. de :20°C, et sous atmosphère inerte, 2,06 g :de we volumes) et en recueillant des fractions de 50 cm? Les fractions 18 à 37 sont reunies, pipéridine-3-acétate de méthyle dans 50 cm² d'acétonitrile, on ajoute sous agitation à 2-chloroéthylcyclohexyl sulfure, 50 cm3 d'acétonitrile, puis 1,78 g d'iodure de fractions de 100 cm3. Les fractions 24 à 54 sont réunies puis concentrées dans les (cyclohexylthio)éthyl] 4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3acétate de méthyle, sous forme d'une huile de couleur brune.

Spectre infra rouge (CH,Cl,) : 2933 ; 2855 ; 1732 ; 1693 ; 1620 ; 105 ; 1244 ; 1029 et 853 cm $^{\circ}$

25. Le (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-acétate de méthyle a été obtenu dans l'exemple 48.

Exemple 53

Acide (3R,4R)-4-[3-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thiên-2-yl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-acétique, diastéréoisomère A et acide (3R,4R)-4-[3-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thiên-2-yl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-acétique, diastéréoisomère B.

8

1,2 g d'acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin.4-yl)propy]]-1-[3-(thién-2-yl)prop-2-yny]]pipéridine-3-acétique est chromatographié sur une:colonne

fractions correspondant au premier, le diastéréoisomère A, sont concentrées sous " districtionere B, sous forme d'un solide de couleur jaune. ($\alpha_0^{10} = +46,9$:#/:1,1 5 : injections préparatives ont conduit à la séparation des 2 diastéréoisomères. Les de 35 cm de long et 6 cm de diamètre, conditionnée avec 700 g de silice ... pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. La masse: cristalline: obtenue est séchée à l'étuve sous pression réduite (10 Pa) à une température voisine contentrées sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40ºC. La dichlorométhane-acétonitrile-méthanol-triéthylamine (70/15/15/0,05 en volumes). Le ... sous forme d'un solide de couleur jaune, $(\alpha_p)^n = -62.9 + /-1,3$ dans le méthanol à armansse cristalline obtenue est séchée à l'étuve sous pression réduite (10 Pa) à une · · · KROMASIL® (granulométrie 10μ). L'élution est effectuée à l'aide d'un mélange de débit est de 90 cm³/mn. La détection est effectuée en ultra violet à 265 nm. Deux : . . de 20°C. On obtient 0,408 g d'acide (3R,4R)-4-[3-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-15. ... température voisine de 20°C. On obtient 0376 g. d'acide (3R,4R) 4-[3:hydroxy-3-(6-10 yl)propyl]:1-[3-(thien-2-yl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-acétique, diastéréoisomère A,: methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thién-2-yl)prop-2-ynyl]piperidine-3-acetique, The second of the second ofdans le méthanol à.0,5%): ...

dissidentisometre A.: Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD)₃SO d6 savez sjout de quelques gouttes de CD3COOD d4, δ en ppm): de 1,20 à 2,00 et de 2,05 à 2,50 (2 series de mis: 12H en totalité); de 2,60 à 2,88 (mt: 2H); 3,55 (AB limite, J = 17 Hz: 2H); 3,90 (s: 3H); 5,27 (dd, J = 8 et 3 Hz: 1H); 7,04 (mt: 1H); 7,26 (d large, J = 4 Hz: 1H); de 7,30 à 7,45 (mt: 2H); 7,52 (d, J = 5,5 Hz: 1H); 7,56 (d, J = 4,5 Hz: 1H); 7,93 (d, J = 10 Hz: 1H); 8,70 (d, J = 4,5 Hz: 1H).

districtiosomere B: Spectre de R.M.N.¹H (300 MHz, (CD₁₎,SO d6 avec ajout dequelques gouttes de CD3COOD d4, δ en ppm): de 1,20 à 1,90 et de 2,00 à 2,45 (2 séries de mis: 12H en totalité); de 2,60 à 2,85 (mt: 2H); 3,50 (AB, J = 17 Hz: 2H); 3,91 (s: 3H); 5,27 (dd, J = 8 et 3,5 Hz: 1H); 7,05 (dd, J = 5,5 et 4 Hz: 1H); 7,26 (d large, J = 4 Hz: 1H); de 7,35 à 7,45 (mt: 2H); de 7,50 à 7,60 (mt: 2H); 30 7,95 (d, J = 10 Hz: 1H); 8,71 (d, J = 4,5 Hz: 1H).

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propylj-1-[3-(thién-2-yl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-acétique

WO 01/25227

PCT/FR00/02541

376

serve e volumes) et en recueillant des fractions d'environ 60 cm. Les fractions contenant le 😂 (5 kPa), à une température voisine de 40°C, puis le résidu est repris par 100 cm² de e eluant par un mélange de chloroforme-méthanol-ammoniaque à 28% (12/3/0,5 en 👵 15 m produit attendu sont réunies; puis concentrées sous pression réduite (5 kPa) à une dichlorométhane et 5 cm² d'eau. Le mélange est acidifié par la quantité suffisante : ` magnésium, filtré, concentré comme ci-dessus. L'eau résiduelle est entraînée par gel de silice (granulométrie 20-45 µ; diamètre 3,5 cm; volume de silice 200 cm²), en température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est repris par 40 cm² d'éther à une température voisine de 20°C, puis à l'étuve sous pression réduite (10.Pa) à une ...: à une température voisine de 60°C, sous agitation et sous atmosphère inerte: Après ::. 10.: azéotropie dans le chloroforme. Après concentration comme précédemment; le résidu 💀 🗔 obtenu est purifié par chromatographie à pression atmosphérique sur une colonne de 🕾 refroidissement à environ 20°C, le mélange est concentré sous pression réduite.... · · · d'acide citrique pour obtenir un pH voisin de 4-5, puis séché sur sulfate de et price diethylique, essoré, lavé par 2 fois 5 cm² d'éther, séché sous pression réduite (5 kPa) Une solution de 3 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl) propyl]-1-[3-(thien-2-yl)prop-2-ynyl]piperidine-3-acetate de methyle dans 50 cm² de dioxanne, additionnée de 5 cm' de soude aqueuse 5N, est chauffée pendant 17-beures température voisine de 40°C. On obtient 1,9 g d'acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)prop-2-ynyl]piperidine-3acétique, sous forme d'un solide blanc. 4.

Spectre de R.M.N. 1H (300 MHz, (CD),SO d6, δ en ppm). On observe un mélange de deux diastéréoisomères :

de 1,20 à 2,45 (mts : 12H) ; de 2,60 à 2,85 (mt : 2H) ; 3,48 (mt : 2H) ; 3,92 (s : 3H) ; 25... 5,28 (mt : 1H) ; 7,27 (dd, J = 3,5 et 1 Hz : 1H) ; de 7,30 à 7,45 (mt : 2H) ; de 7,50 à 7,60 (mt : 2H) ; 7,94 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,70 (d, J = 4,5 Hz : 1H).

Exemple 53A

: :: (3R,4R)-4-[3-(R,S)-Hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thlén-3-yl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-acétate de méthyle

30

A une solution de 4,0 g de (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-acétate de méthyle dans 65 cm² de méthanol, additionnée d'une goutte de soude aqueuse 5N, on ajoute en 40 minutes environ, à

PCT/FR00/02541

277

une température instêrieure à 30°C, sous agitation et sous atmosphère inerte, 0,317 g de borohydrure de sodium. Après 3 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange est additionné de 100 cm² d'eau, puis extrait par 4 fois 50 cm² de dichlorométhane. Les extraits sont lavés par 3 fois 50 cm² d'eau, séchés sur sulfaire de magnésium, filurés, concentrés sous pression reduite (3 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient une huile que l'on purisfie par chromatographie à pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45µ; diamètre 3,2 cm; volume de silice 300 cm²), en éluant par l'acétate d'éthyle et en recueillant des fractions d'environ 100 cm². On réunit les fractions correspondant au produit attendu. Celles-ci sont concentrées comme ci-dessus. On obtient 3,5 g de (3R,4R)-4- [3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(thién-2-yl)propy-2-ynyl]}

Spectre infin rouge (CCL): 2939;1739;1622;1509;1434;1241;850 et 696 cm

On a prepare le caloritydrate de la façon suivante: Une solution de 0,5 g de (3R,4R)-15-(R,S)-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolim-4-yl)propyl]-1-[3-(thién-2-yl)prop-2-ynyl] pipéridine-3-acétate de méthyle dans 20 cm² de dichlorométhane est ajoutée sous agiation à 30 cm² d'éther diéthylique additionnés de 4 cm² d'éther chlorhydrique IN. Au bout de 2 heures, le solide blanc formé est filiré, lavé par 2 fois 5 cm² d'éther diéthylique, séché sous pression partielle (5 kPa), puis à poids constant, à l'étuve, 20 sous pression réduite (10 Pa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,35 g de dichlorhydrate de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolim-4-yl)propyl]-1-[3-(thién-2-yl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-acétate de méthyle, sous forme d'un solide blanc.

Spectre infra rouge (KBr): 3278; 2932; 2524; 1730; 1619; 1601; 1427; 1248; 25 1021; 849 et 714 cm⁻¹

(3R.4R)-4-[3-Oxo-3-(6-méthoxy)

(3R,4R) 4-[3-Oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thién-2-yl)prop-2-yny]piperidine-3-acétate de méthyle

A une solution de 4,3 g de (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1(prop-2-ynyl]pipéridine-3-acétate de méthyle dans 100 cm² d'acétonitrile, on ajoute
sous agliation à une température voisine de 20°C et sous atmosphère inerte, 0,263 g
de triphénylphosphine, puis 0,85 g de tétrakis triphénylphosphine palladium, 0,4 g
d'iodure cuivreux, 1,75 cm² de 2-iodothiophène. On agite pendant 10 minutes le
mélange, puis on ajoute 2,95 cm² de triéthylamine. Après 48 heures d'agitation à une

WO 01/25227 PCT/FR00/02541

278

température voisine de 20°C, le mélange est filtré sur célite, l'insoluble lavé par 2 fois 50 cm² d'acétonitrile. Le filtrat est concentré sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu d'évaporation est purifié par chromatographie à pression atmosphérique sur une colonne de gel de silice s' (granulométrie 20-45µ; diamètre 4,5 cm; volume de silice 500 cm²), en éluant par de l'acétate d'éthyle pur et en recueillant des fractions d'environ 60 cm². On réunit les fractions correspondant au produit attendu. Celles-ci sont concentrées dans les conditions de ci-dessus. On obtient 4 g de (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinollin-4···yl)propyl]-1-[3-(thién-2-yl)prop-2-ymyl]pipéridine-3-acétate de méthyle, sous forme d'une buile de couleur jaune.

Spectre infra rouge (CCI,): 2935; 1740; 1692; 1620; 1431; 1242; 1032; 849 et 698 cm⁻¹ (3R,4R) 4-[3-Oxo-3-(6-méthoryquinolin 4-yl)propyl]-1-(prop-2-ynyl]pipéthdine-3-acétate de méthyje 15. A une solution de. 5, g de (3R,4R)-4,[3-0xo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl].

pipéridine-3-acétate de méthyle dans 60 cm² de diméthylformamide, on ajoute sous agitation à une température voisine de 20°C et sous atmosphère inerte, 4,8 cm² de triéthylamine. Après 15 minutes d'agitation à cette température, on ajoute en 15 minutes environ 1,5 cm² de bromure de propagyle, puis au bout de 15 minutes le mélange est chauffé à une température voisine de 45°C pendant 4 heures. Après refroidissement à environ 20°C, le mélange réactionnel est versé sur environ 700 cm² d'eau, puis le mélange est extrait par 4 fois 80 cm²d'éther diéthylique. Les extraits réunis sont lavés par 3 fois 80 cm² d'eau, séchés, filtrés, concentrés sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu d'évaporation est purifié par extronatographie à mression atmosphétique sur une colonne de gel de silice.

par chromatographie à pression atmosphérique sur une colonne de gel de silice.

(granulométrie 20-45µ; diamètre 4 cm; volume de silice 500 cm³), en éluant par de l'activie pur et en recueillant des fractions de 60 cm². Les fractions 9 à 20 sont réunies puis concentrées comme dans les conditions précédentes. On obtient 4,3 g de (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(prop-2-ynyl] pipéridine-3-acétate de méthyle, sous forme d'une huile de couleur jaune.

Spectre infra rouge (CCI,): 3311; 2936; 1739; 1692; 1620; 1431; 1242; 1032; 849; 654 et 627 cm²

Le (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]piperidine-3-acetate de methyle a été préparé dans l'exemple 48.

Exemple 54

yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)ethyl]piperidine-3-acetique, diastereoisomère B. (3R,4R)-4-[3-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2dichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-4-[3-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4diastéréoisomère (cyclopentytthio)éthyl]pipéridine-3-acétique, Acide

S

En opérant comme décrit dans l'exemple 52, les deux diastéréoisomères de l'acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-

solide de couleur blanche dont on fait le dichlorhydrate. ($\alpha_{\rm p}^{10}$ = -89,6 +/-1,6 daris le forme d'une huile épaisse de couleur jaune. $(\alpha_b^{10} = +57,4 +/-0,9$ dans le méthanol à cyclopentylthio) éthyl]pipéndine-3-acétique ont été séparés. On isole ainsi l'acide (cyclopentylthio)ethyl]piperidine-3-acetique, diastereoisomere B, sous forme d'un methanol à 0,5 %), et l'acide (3R,4R)-4-[3-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl) 15 ... propys]-1-[2-(cyclopentylthio)ethyl]piperidine-3-acetique, diastereoisomere, A, sous · (3R,4R)-4-[3-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2ģ

dissicreoisomère A : Spectre de R.M.N. 1H (300 MHz, (CD,), SO d6, 5 en ppm) : de 1,15 à 2,10 et de 2,25 à 2,60 (mts : 24H en totalité) ; 2,70 (mt : 2H) ; 3,11 (mt : 1H); 3,92 (s: 3H); 5,26 (dd, J = 8 et 4 Hz: 1H); de 7,35 à 7,45 (mt: 2H); 7,54 (d, J = 4,5 Hz: 1H); 7,94 (d, J= 10 Hz: 1H); 8,71 (d, J= 4,5 Hz: 1H). 20

Trible of Letter

diastéréoisomère B.: Spectre de R.M.N. IH (300 MHz, (CD), SO d6, 8 en ppm).de 1,30 à 2,10 - de 2,15 à 2,40 et de 2,65 à 3,50 (mts: 27H en totalité); 4,00 et 4,01 (2s: 3H en totalité); 5,50 (mt: 1H); 7,54 et 7,58 (2d, J = 2,5 Hz: 1H en totalité); 7,71 (d très large, J = 9 Hz: 1H); 7,96 (mt: 1H); 8,23 (d très large, J = 9 Hz: 1H); 9,00 (d très large, J = 4,5 Hz : 1H); de 9,70 à 9,85 et de 10,15 à 10,35 (2mfs : 1H en

32

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique Acide

Une solution de 1,6 g de dichlorhydrate de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)ethyl]piperidine-3-acetate ಜ

WO 01/25227

PCT/FR00/02541

280

chromatographie à pression atmosphérique sur une colonne de gel de silice concentre comme dans les conditions précédentes. Le résidu est purifié par mélange de chloroforme-méthanol-ammoniaque à 28 % (12/3/0,5 en volumes), et en recueillant des fractions de 30 cm². Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées comme ci-dessus. On obtient 1,5 g d'une laque incolore que on obtient un résidu que l'on reprend par 2 fois 30 cm² de chloroforme et que l'on (granulométrie 20-45μ; diamètre 3 cm; volume de silice 100 cm²), en éluant par un constant, à l'étuve sous pression réduite (10 Pa) à une température voisine de 40°C. On obtient 1,35 g d'acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4agitée pendant 6 heures à une température voisine de 65°C. Après concentration sous diéthylique. Le produit est séché sous pression partielle (5 kPa), puis à poids méthyle dans 30 cm² de dioxanne, additionnée de 2,6 cm² de soude aqueuse 5N, est pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C du mélange réactionnel, l'on reprend par 20 cm² d'éther diéthylique, essore et lave par 2 fois 10 cm³ d'éther 15 · yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)ethyl]piperidine-3-acetique, sous forme d'un solide

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD_j), SO d6, 8 en ppm). On observe un mélange de deux diastéréoisomères : de 1,00 à 2,20 et de 2,25 à 2,80 (mts : 25H en totalité) ; 3,10 (mt : 2H) ; 3,92 (s large: 3H); 5,26 (mf: 1H); de 7,20 à 7,60 (mt: 3H); 7,93 (d large, J = 9 Hz: 1H); 8,71 (mt:1H). 20

Exemple 54A

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4yl)propylj-1-f2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-3-acétate de méthyle. đe Dichlorhydrate

A un mélange de 2,5 g de (3R,4R)-4-[3-0x0-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-!-[2-; (cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-3-acétate de méthyle dans 40 cm² de méthanol additionnés d'une goutte de soude aqueuse 5N, on ajoute par petites fractions, en 30 minutes environ, à une température inférieure à 30°C, sous agitation et sous atmosphère inerte, 0,227 g de borohydrure de sodium. Après 3 heures d'agitation du mélange réactionnel à une température voisine de 20°C, on ajoute 100 cm² d'eau, puis l'on extrait par 4 fois 50 cm' d'acétate d'éthyle. Les extraits réunis sont lavés par 3 fois 50 cm2 d'eau, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés, concentrés sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. L'huile résiduelle 22 30

PCT/FR00/02541

281

obtenue est purifiée par chromatographie à pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45µ; diamètre 3,2 cm; volume de silice 100 cm²), en éluant par de l'acétate d'éthyle pur et en recueillant des fractions de 25 cm². Les fractions contenant le produit attendu sont réunies, puis concentrées comme s ci-dessus. On obtient 2,1 g de (3R,4R)-4-(3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)ethyl]piperidine-3-acétate de méthyle, sous forme can en buile de couleur jaune pâle. Le chlorhydrate a été préparé de la façon suivante... d'une huile de couleur jaune pâle. Le chlorhydrate a été préparé de la façon suivante... d'enhornnéthane, est versée sous agitation dans 4 cm² d'éther diéthylique. Le solide est filtré, lavé par 2 fois 10 cm² d'éther; séché sous vide potassique (5 kPa), puis à poids constant, à l'étuve, sous pression réduite (10 Pa) à cune température voisine de 40°C. On obtient 0,35 g de dichlorhydrate de (3R,4R)-4... [3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-

.. 15. .. (cyclopentylthio)ethyljpiperidine-3-acetate de methyle, sous forme d'un solide de...
couleur blanc casse.
... Spectre infra rouge (KBr) : 3355 ; 2950 ; 2560 ; 2051 ; 1982 ; 1731 ; 1619.; 1601 ;

....1428; 1248; 1206; 1020; 849 er 714 cm⁻¹

(3R,4R)-4-[3-Oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yi)propyi]-1-[2-20 (cyclopentylthio)éthyi]pipéridine-3-acétate de méthyle Un melange de 4,9 g de (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl] piptridine-3-actata de methyle, 2,9 g de (2-chloroéthyl)cyclopentyl sulfure, 9 g de carbonate de potassium et 2,7 g d'iodure de potassium dans 130 cm³ d'actonitrile est agité pendant 17 heures à une température voisine de 65°C. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est additionné de 150 cm³ d'eau, extrait par 3 fois 60 cm³ d'acteta d'éthyle. Les extraits organiques sont réunis, lavés par 2 fois 50 cm², sechés sur sulfaite de magnésium, filtrés, concentrés sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient une huile que l'on purifie par chromatographie à pression atmosphérique sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45µ; diamètre 4 cm; volume de silice 300 cm²), en éluant par de l'acétate d'éthyle pur et en recueillant des fractions de 70 cm² environ. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies, puis concentrées dans les conditions de ci-dessus. On obtient 2,6 g de (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-

WO 01/25227 PCT/FR00/02541

282

4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-3-acétate de méthyle, sous forme d'une huile de couleur jaune.

Spectre infra rouge (CCl4): 2952; 2802; 1738; 1692; 1620; 1504; 1242; 1165; 1032 et 850 cm²

5 Le (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-acétate de méthyle a été obtenu dans l'exemple 48. Le 2-chioroéthylcyclopentyl sulfure peut être préparé par application de la méthode : décrite dans la demande de brevet FR 2 395 260.

Exemple 55

10 Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyll-1-[3-(2,6-difluorophényl)prop-2-ynyllpipéridine-3-carboxylique

Une solution de 0,531 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl) propyl]-1-[3-(2,6-difluorophényl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 5,3 cm² de dioxanne additionnés de 0,84 cm² de soude aqueuse 5N est agitée pendant 15 heures à une température voisine de 60°C. Après refroidissement à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous une pression de 50 kPa d'azote, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45µ; diamètre 3 cm; 20 g), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol (90/10 en volumes) et en recueillant d'abord une fraction de 100 cm², ouis des fractions de 25 cm². Les fractions 1 à 12 sont réunies, puis

- dichlorométhane-méthanol (90/10 en volumes) et en recueillant d'abord une fraction de 100 cm², puis des fractions de 25 cm². Les fractions 1 à 12 sont réunies, puis concentrées comme précédemment. On obtient une meringue que l'on reprend sous agitation dans 15 cm² d'éther diisopropylique pendant 15 minutes. Après addition de 15 cm² de pentane et une agitation supplémentaire de 10 minutes, le produit cristallisé formé est filtré, lavé par 2 fois 10 cm² d'un mélange éther diisopropylique-pentane (50/50 en volumes), puis 3 fois 20 cm² de pentane, séché à l'air. On obtient 0,293 g d'acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,6-difluorophényl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylique, sous forme d'un solide de couleur crème fondant à 107°C.
- 30 Spectre de R.M.N.¹H (300 MHz, (CD₁),SO d6, ô en ppm). On observe un mélange de deux diastéréoisomères:

PCT/FR00/02541

283

(mt: 2H); de 7,30 à 7,60 (mt: 4H); 7,93 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,70 (mt: 1H); de de 1,40 à 1,95 et de 2,30 à 3,00 (mts: 12H en totalité); 3,67 et 3,68 (2s: 2H en totalité); 3,88 et 3,92 (2s: 3H en totalité); 5,24 (mt: 1H); 5,55 (mf: 1H); 7,22 12,20 à 12,80 (mf étalé : 1H).

propyl]-1-[3-(2,6difluorophényl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle (3R,4R)-4-[3-(R,S)-Hydroxy-3-(6-méthoxyqulnolin-4-yl)

refroidissement à environ 20°C, le mélange réactionnel est additionné de 30 cm3: pendant. 3 heures 30.: minutes a. une température voisine de 80°C: ... Après décanté. Après séparation de la phase organique, la couche aqueuse est extraite par (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par 0,55 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,6yl)propyl]-1-(prop-2-ynyl)pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 10 cm3 de triéthylamine est agité pendant 5 minutes sous atmosphère inerte à une température voisine de 20°C. On ajoute 0,156 g de tétrakis triphénylphosphine palladium, 0,051 g d'iodure cuivreux et 0,78 g de 1-bromo-2,6-difluorobenzène. Le mélange est agité d'acétate d'éthyle et 30 cm² d'eau. Après 10 minutes d'agitation, le mélange est 2 fois 30 cm' d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont réunis, lavés par 3 fois 30 cm² d'eau, séchés sur sulfate de sodium, filtrés, concentrés sous pression réduite chromatographie sous une pression d'azote de 50 kPa, sur une colonne de gel de silice (granufométrie 20-45µ; diamètre 3 cm; 50 g), en éluant par de l'acétate d'éthyle pur et en recueillant d'abord une fraction de 300 cm', puis des fractions de 38 cm3. Les fractions 6 à 16 sont réunies, concentrées comme ci-dessus. On obtient difluorophényl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle, sous forme d'une Un mélange de 1,07 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4meringue de couleur jaune pâle. 'n . 8 9

Spectre infra rouge (CCI,):3615; 2950; 1738; 1622; 1470; 1241; 1007; 854 et

25

Le (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(prop-2-ynyl) pipéridine-3-carboxylate de méthyle peut être préparé comme décrit dans l'exemple 32.

30

WO 01/25227

PCT/FR00/02541

284

Exemple 56

Acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-difluorophényl) prop-2-ynyl]pipéridine-3-acétique

A une solution de 0,525 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-

15. · concentrés sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu .5 cm' d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est amenée à pH voisin de 5-6 par...sont réunis, lavés par 2. fois. 5 cm² d'eau, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés, .. obtenu est repris dans de l'éther diéthylique, puis concentre dans les mêmes 40°C. Le résidu obtenu est repris par 15 cm² d'eau, puis la solution est extraite par 3 jours, puis concentré sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de addition de 4,1 cm d'acide chlorhydrique aqueux 1N, puis extraite d'abord par . 30 cm, de dichlorométhane, puis 10 cm, du même solvant. Les extraits organiques conditions que précédemment jusqu'à obtention d'un poids constant. On obtient 0,45 g d'acide (3R,4R):4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(3,5-difluoro-: dioxanne, on introduit sous agitation, à une température voisine de 20°C, 0,83 cm² de soude aqueuse 5N, puis le mélange est chauffé pendant 3 heures à une température voisine de 60°C. Après refroidissement à environ 20°C, le mélange est agité pendant phényl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-acétique, sous forme d'un solide de couleur beige (3,5-difluorophényl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-acétate de méthyle dans 5 cm² de

de 2,10 à 2,35 (mt : 4H) ; 2,43 (dd, J = 16,5 et 10,5 Hz : 1H) ; 2,75 (mt : 2H) ; 3,05 (mt : 2H); 3,47 (s : 2H); 3,93 (s : 3H); 7,18 (mt : 2H); de 7,25 à 7,35 (mt : 1H); 7,33 (d, J = 4 Hz: 1H); de 7,35 à 7,45 (mt: 2H); 7,92 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,62 (d, Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₁),SO d6, 8 en ppm) : de 1,20 à 1,80 (mt : 7H); J=4Hz:1H).

(3R,4R)-4-[3-(6-Méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-distuorophényl)prop-2ynyl]pipéridine-3-acétate de méthyle

25

(prop-2-ynyl)pipéridine-3-acétate de méthyle dans 7,7 cm² de triéthylamine, on ajoute difluorobenzene, puis 0,112 g de tétrakis triphénylphosphine palladium et 0,037 g 80°C pendant 3 heures, puis concentrée sous pression réduite (5 kPa) à une A un mélange agité de 0,77 g de (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1à une température voisine de 20°C, sous atmosphère inerte, 0,35 cm² de 1-bromo-3,5d'iodure cuivreux. La suspension obtenue est chauffée à une température voisine de 2

température voisine de 40°C. On obtient 0,345 g de (3R,4R):4-[3-(6chromatographie sous une pression d'azote de 50 kPa, sur une colonne de gel de de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, concentrée sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu huileux obtenu est purifié par silice (granulométrie 40-63µ; diamètre 3 cm; 45 g) en éluant par un mélange de température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est repris par 50 cm³ d'acétate d'éthyle et 20 cm³ d'eau. Après agitation du mélange pendant 15 minutes, l'inisoluble persistant est filtré sur clarcel, puis le filtrat est décanté : la phase organique est séparée, puis lavée par 3 fois 3 cm² d'eau, une solution aqueuse saturée de chlorure dichlorométhane-méthanol (97/3 en volumes). On recueille les fractions contenant le produit attendu. Celles-ci sont concentrées sous pression réduite (5 kPa):à une méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-difluorophényl)prop-2-ynyl]pipéridine-3acétate de méthyle, sous forme d'une huile de couleur jaune pâle.

ç

Spectre de masse (EI) m/z=506 M*

Le (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(prop-2-ynyl)pipéridine-3acétate de méthyle a été préparé selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 39. 15

Exemple 57

Dichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-1-[2-(3,5-difluorophénylthio)éthyl]-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylique

hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans mélange est chauffé pendant 16 heures à une température voisine de 60°C. La température voisine de 20°C, 1,6 cm² d'une solution aqueuse de soude.5N. Le solution obtenue est évaporée sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine l'obtention d'une solution homogène que l'on évapore ensuite dans les conditions de méthanol (90/10 en volumes), puis l'insoluble résultant est filtré, lavé-par 2 fois 5,5 cm' de méthanol, on ajoute sous agitation et sous atmosphère inerte, à une de 40°C, puis au résidu obtenu on ajoute 5 cm² d'eau distillée et 2,66 cm³ d'acide chlorhydrique aqueux 6N. Le mélange est alors chauffé au voisinage de 60°C jusqu'à 2,5 cm' de ce même mélange. Le filtrat est concentré dans les mêmes conditions que ci-dessus. Le résidu obtenu est trituré dans 10 cm² d'un mélange de dichlorométhaneprécédemment. On obtient 0,465 g de dichlorhydrate de l'acide (3R,4R)-1-[2-(3,5-A une solution de 0,42 g de (3R,4R)-1-[2-(3,5-difluorophénylthio)éthyl]-4-[3-(R,S)difluorophénylthio)éthyl]4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl] 20 32 3

PCT/FR00/02541 WO 01/25227

386

pipéridine-3-carboxylique, sous forme d'une meringue de couleur jaune fondant à 160°C en se décomposant. Spectre de R.M.N ¹H (300 MHz, (CD₂),SO d6, 8 en ppm). On observe un mélange de deux diastéréoisomères:

(mt:1H); 7,76 (mt:1H); 8,00 (mt:1H); 8,33 (mt:1H); 9,04 (d, J=-5,5 Hz: de 1,35 à 2,35 et de 2,60 à 4,00 (mis: 16H en totalité); 4,01 et 4,02 (2s: 3H en totalité); de 5,45 à 5,65 (mt : 1H); 7,10 (mt : 1H); 7,21 (mt : 2H); de 7,50 à 7,70 1H); de 11,10 à 11,55 (2mfs: 1H en totalité).

.... (3R,4R)-1-[2-(3,5-Difluorophenylthio)ethyl]-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-

19. méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle

.: Le filtrat est évaporé sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de hauteur 35 cm), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol (95/5 en volumes) et en recueillant des fractions de 35 cm². Les fractions 18 à 21 sont réunies puis évaporées comme ci-dessus. On obtient 0,47 g de (3R,4R)-1-[2-(3,5yl)propyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 15 cm3 d'acétonitrile et 1: cm3 de méthanol, on ajoute sous agitation et sous atmosphère inerte, à une température voisine de 20°C, 0,332 g de carbonate de potassium puis 0,4 g d'iodure de potassium 15 et enfin 0,675 g de 1-[(2-bromoethyl)thio]-3,5-difluorobenzène préalablement solubilisé dans 5 cm² d'acétonitrile. Le mélange est chauffè pendant 3 heures à une température voisine de 80°C. Après refroidissement à une température voisine de in 20°C, le mélange réactionnel est filtré, le gâteau lavé par 2 fois 5 cm² d'acétonitrile. 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous une pression de 50 kPa d'azote, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-63μ; diamètre 3,5 cm; A une solution de 0,717 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4 25 difluorophenyl-thio)ethyl]-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]

pipéridine-3-carboxylate de méthyle, sous forme d'une huile visqueuse de couleur jaune orangé.

Spectre infra rouge (CH,Cl,):3597;2951;2814;1733;1611;1586;1242;1119; 985;877;840 et 667 cm-1

30 1-[(2-Bromoethyi)thio]-3,5-difluorobenzène

cyclobexane et en recueillant d'abord une fraction de 500 cm², puis des fractions de (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 5,9 g de 1-[(2-bromoéthyl) éthane maintenu à une température voisine de 23°C, on ajoute sous agitation et sous reduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu d'évaporation est purifié. silice (granulométrie 40-63µ; diamètre 5 cm; hauteur 30 cm) en éluant par du 50 cm² de dichlorométhane, puis au bout de quelques minutes la phase organique est décantée, lavée par 25 cm² d'eau, 25 cm² d'une solution saturée de chilorure de sodium à 10 %, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, évaporée sous pression 50 cm³. Les fractions 9 à 26 sont réunies puis concentrées sous pression réduite atmosphère inerte, une solution de 2,59 g de soude en pastille dans 27 cm² d'eau 15 minutes d'agitation à une température voisine de 20°C, on ajoute au mélange distillée, puis 0,27 cm² d'aliquat 336 (tricaprylylméthylammonium chlorure). Après par chromatographie sous une pression d'azote de 50 kPa, sur une colonne de gel de A un mélange de 7,5 g de 3,5-difluorothiophénol dans 9,01 cm² de 1,2-dibromothio]-3,5-difluorobenzene, sous forme d'un liquide incolore. ន

**: Spectre infra rouge (CCL)*: 3094; 1607; 1587;; 1429; 1192; 1122; 988; 7876; 841:
*** et 667 cm**

Le 3,5-difluorothiophénol peut être préparé selon DAE-KEE KIM; JONGSIK GAM et col. J. Med. Chem., 1997 p. 2371

Exemple 58

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3-difluorophényl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylique

Un melange de 0,810 g de (3R,4R)-4{3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl) propyl]-1-{3-(2,3-difluorophényl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 8 cm² de dioxanne additionnés de 1,3 cm² de soude aqueuse 5N est agité pendant 17 heures à une température voisine de 60°C. Après refroidissement aux environs de 20°C, le mélange réactionnel est évaporé sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 50°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie, sous une pression de 50 kPa d'azote, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45µ; diamètre 3 cm; masse 45 g) en éluant par un mélange de dichlorométhaneméthanol (92/8 en volumes). On recueille d'abord une fraction de 275 cm², puis des fractions de 20 cm². On recueille les fractions 12 à 46. Celles-ci sont réunies,

32

30

concentrées sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 35°C. Le

WO 01/2527 PCT/FR00/02541

288

résidu obtenu est repris dans le dichlorométhane, filtré. Le filtrat est évaporé-comme précédemment, puis le nouveau résidu obtenu est trituré dans 10 cm² d'éther-dissopropylique. Le mélange est agité pendant 1 heure à une température voisine de 20°C, puis abandonné pendant 16 heures. Le précipité solide est séparé par filtration, lavé par 2 fois 10 cm² du même solvant, puis par 2 fois 10 cm² de pentane. On obtient 0,47 g d'acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyi]-1-[3-... (2,3-difluorophényl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylique, sous forme d'un solide de couleur blanche, fondant à 92°C.

Spectre de R.M.N. 1H (300 MHz, (CD₁),SO d6, δ en ppm) : on observe un mélange de diastéréoisomères :

de 1,40 à 1,95 et de 2,30 à 3,00 (2 series de mts : 12H en totalité) ; 3,64 et 3,65 (2s : 2H en totalité) ; 3,90 et 3,92 (2s : 3H en totalité) ; 5,25 (mt : 1H) ; 5,52 (mf : 1H) ; de 7,15 à 7,30 (mt : 1H) ; de 7,30 à 7,60 (mt : 5H) ; 7,93 (d, J = 10 Hz : 1H) ; 8,70 (d, J = 4,5 Hz : 1H) ; de 11,90 à 12,80 (mf très étalé : 1H).

15 (3R,4R)-4-[3-(R,S)-Hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3-diffuorophényl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle

A un mélange de 1,1 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl) propyl]-1-(prop-2-ynyl)pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 11 ·cm² de triéthylamine, agité à une température voisine de 20°C sous atmosphère inerte, on ajoute 0,16 g de tétrakis triphénylphosphine palladium, 0,053 g d'iodure cuivreux et 0,47 cm² de 1-bromo-2,3-difluorobenzène. Le mélange est chauffé à une terripérature voisine de 80°C pendant 3 heures 30 minutes. La près refroidissement à environ 20°C, le mélange réactionnel est repris par 30 cm² d'acétate d'éthyle et 30 cm² d'acu, agité pendant 15 minutes. La phase organique est décantée tandis que la couche aqueuse est extraite par 3 fois 30 cm² d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont réunis, lavés par 3 fois 30 cm² d'acu, séchés sur sulfate de sodium, filirés, concentrés sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous une pression d'azote de 50 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45µ; diamètre 3 cm; 50 g) en éluant par de 1l'acétate

d'éthyle pur. On recueille d'abord 1 fraction de 300 cm², puis on effectue des fractions de 30 cm². Les fractions 10 à 30 sont réunies, évaporées dans les conditions de ci-dessus. On obtient 0,94 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxy-

30

PCT/FR00/02541

289

quinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3-difluorophényl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle, sous forme d'une meringue de couleur orangée. Spectre infra rouge (CH,Cl,): 3598; 2951; 1733; 1622; 1489; 1475; 1243; 1227; 1031; 856 et 831 cm⁻¹. 5 Le (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(prop-2-ynyl) pipéridine-3-carboxylate de méthyle peut être préparé comme décrit dans " l'exemple 32.

Exemple 59

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyi]-1-[3-10 (2,3,5-trifluorophényl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylique Acide

d'abord une fraction de 250 cm², puis une fraction de 100 cm², puis des fractions de 20 cm². Les fractions 1 à 17 sont réunies, puis concentrées comme précédemment. On obtient une meringue que reprend par du dichlorométhane, puis par 20 cm2 d'un filtré, lavé par 2 fois 10 cm² d'un mélange diisopropyloxyde-pentane (50/50 en pendant 15 heures à une température voisine de 60°C. Après refroidissement à une chromatographie sous une pression de 50 kPa d'azote, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45µ; diamètre 3 cm; 50 g), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol (90/10 en volumes) et en recueillant d'abord une fraction de 200 cm², puis des fractions de 23 cm². Les fractions 3 à 21 sont réunies, puis deuxième purification par chromatographie sous une pression de 50 kPa d'azote, sur mélange 50/50 de diisopropyloxyde et de pentane. Le produit cristallisé formé est volumes), puis 2 fois 10 cm² de pentane, séché à l'air. On obtient 0,524 g.d'acide Une solution de 1,7 g de (3R,4R) 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl) propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluorophenyl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 17 cm² de dioxanne additionnés de 2,58 cm² de soude aqueuse 5N: est agitée température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est concentre sous pression reduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par concentrées comme précédemment. On obtient une meringue que l'on soumet à une une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45µ; diamètre 3 cm; 70 g); en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol (95/5 en volumes) et en recueillant trifluoro-phenyl)prop-2-ynyl]piperidine-3-carboxylique, sous forme d'un solide de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propy1]-1-[3-(2,3,5: 30

PCT/FR00/02541 WO 01/25227

390

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD_{j)}SO d6, 8 en ppm): on observe un mélange de diastéréoisomères dans les proportions 50/50.

de 1,40 à 2,00 (mt : 7H); de 2,35 à 3,00 (mt : 5H); 3,65 et 3,66 (2s: 2H en totalité); 3,90 et 3,92 (28: 3H en totalité); 5,24 (mt: 1H); 5,54 (mf: 1H); de 7,25 à 7,45 (mt: 3H); de 7,50 à 7,70 (mt: 2H); 7,94 (d, J=9,5 Hz: 1H); 8,71(d, J = 4,5 Hz: 1H).

trifluorophényl)prop-2-ynyl] pipéridine-3-carboxylate de méthyle (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolln-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-

d'iodure cuivreux et 1,56 g de 1-bromo-2,3,5-trifluorobenzène. Le mélange est agité (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous une pression d'azote de 50 kPa, sur une colonne de gel de propyl]-1-(prop-2-ynyl)pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 20".2cm' de 10 ... triéthylamine est agité pendant 5 minutes sous atmosphère inerte à une téripérature voisine de 20°C. On ajoute 0,284 g de tétrakis triphénylphosphine palladium, 0,094 g décanté. Après séparation de la phase organique, la couche aqueuse est extraite par 30 cm' d'eau, séchés sur sussite de sodium, filtrés, concentres sous pression réduite Un mélange de 1,95 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl): pendant 2 heures 30 minutes à une température voisine de 80°C. Après d'acetate d'éthyle et 60 cm' d'eau, Après 30 minutes d'agriation, le mélange est 3 fois 30 cm3 d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont réunis, lavés par 3 fois 20 cm². Les fractions 23 à 27 sont réunies, concentrées comme ci-dessus. On obtient refroidissement à environ 20°C, le mélange réactionnel est additionné de 60 cm² silice (granulométrie 20-45µ; diamètre 4 cm; 80 g), en éluant par de l'acétate d'éthyle pur et en recueillant d'abord une fraction de 100 cm², puis des fractions de

15

유 :

1,3 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5trifluoro-phényl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle, sous forme d'une meringue.

. 25

Spectre infra rouge dans CCl,: 2950; 1740; 1624; 1496; 1231; 1133; 861 et

pipéridine-3-carboxylate de méthyle peut être préparé comme décrit dans Le (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(prop-2-ynyl) l'exemple 32. ಜ

Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4yl)propyl]-1-[2-(2-thienylthio)ethyl]piperidine-3-acétique Exemple 60

Spectre de R.M.N.¹H (400 MHz, (CD),SO d6 avec ajout de quelques gouttes de CD,COOD d4, 6 en ppm). On observe un métange de deux diastéréoisomères dans les proportions 50/50 : de 1,15 à 1,65 (mt : 5H) ; 1,90 à 2,60 (mt : 7H) ; 2,61 (mt : 2H) ; 2,78 (mt : 2H) ; 2,93 (t large, J = 7 Hz : 2H) ; 3,92 et 3,93 (2 s : 3H en totalité) ; 6,36 (mt, J₁₀ = 48 Hz : 1H) ; 7,04 (d4, J = 5,5 et 3,5 Hz : 1H) ; 7;18 (d4, J = 3,5 et 1 Hz : 1H) ; 7,29 (mt : 1H) ; 7,44 (mt : 1H) ; 7,49 (d large, J = 4,5 Hz : 1H) ; 7,59 (d4, J = 5,5 et 1 Hz : 1H) ; 7,98 (d large, J = 9 Hz : 1H) ; 8,77 (d, J = 4,5 Hz : 1H) ; 7,59 (d4, J = 5,5 et 1 Hz : 1H) ; 7,98 (d large, J = 9 Hz : 1H) ; 8,77 (d, J = 4,5 Hz : 1H)

(3R,AR)—4[3-(R,S)-Fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2thiénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétate de méthyle

2

A" une solution agitée de 1,96 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxys3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétate :: de

WO 01/25227

PCT/FR00/02541

292

colonne de gel de silice (granulométrie 20-45µ; diamètre 3 cm ; hauteur silice 40.cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (3/2 en volumes), et approximativement 15 minutes L'agitation est maintenue durant 18 heures. Après d'eau distillée, séchés sur sulfate de sodium, filtrés, évaporés sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 1,95 g d'une huile jaune que l'on purisse par chromatographie sous une pression de 100 kPa d'azote sur une en recueillant des fractions de 80 cm². On réunit les fractions 32 à 64 que l'on méthyle dans 15 cm3 de dichlorométhane, on ajoute sous atmosphère inerte et à une température voisine de 20°C, 0,62 cm² de diéthylaminosulfure trifluorure en la phase organique est décantée. La phase aqueuse est extraite 2 fois par 50 cm² de dichlorométhane, puis les extraits organiques sont réunis, lavés 2 fois par 50 cm3 évapore sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 1,28 g de (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxy-quinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2addition de 30 cm³ d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, : thiényithio)éthyl]pipéridine-3-acétate de méthyle sous forme d'une huile:incolore. 15

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₂),SO d6, 6 en. ppm), On observe un mélange de deux diastéreoisomères, dans les proportions 60/40 : de 1,10 à 1,60 (mt : 5H) ; 1,85 à 2,15 (mt : 6H) ; de 2,20 à 2,80 (mt : 5H) ; 2,88 (t large, J = 7 Hz : 2H) ; 3,53 et 3,55 (2 s : 3H en totalité) ; 5,640 (mt, J_{sst} = 48 Hz : 1H) ; 20. 7,03 (dd, J = 5,5 et 3,5 Hz : 1H) ; 7,15 (d large, J = 3,5 Hz : 1H) ; 7,40 (d large, J = 1,5 Hz : 1H) ; 7,46 (dd, J = 9 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,49 (d large, J = 4,5 Hz : 1H) ; 7,60 (dd large, J = 1,5 Hz : 1H) ; 7,99 (dd large, J = 9 Hz : 1H) ; 7,60 (dd large, J = 1,5 Hz : 1H) ; 7,60 (dd large, J = 9 Hz : 1H) ; 7,60 (dd large, J = 1,5 Hz : 1H) ; 7,60 (dd large, J = 9 Hz : 1H) ; 7,90 (dd large, J = 1,5 Hz : 1H) ; 7,60 (dd large, J = 9 Hz : 1H) ; 7,60 (dd large, J = 1,5 Hz : 1H) ; 7,60 (dd large, J = 9 Hz : 1H) ; 7,60 (dd large, J = 1,5 Hz : 1H) ; 7,60 (dd large, J = 9 Hz : 1H) ; 7,60 (dd large, J = 9 Hz : 1H) ; 7,60 (dd large, J = 1,5 Hz : 1H) ; 7,60 (dd large, J = 9 Hz : 1H) ; 7,60 (dd large, J = 1,5 Hz : 1H) ; 7,60 (dd large, J = 9 Hz : 1H) ; 7,60 (dd large,

Le . (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiényl-thio)éthyl]pipéridine-3-acétate de méthyle est préparé comme décrit à l'exemple 48.

25 Exemple 61

Acide (3R,4R)-4-[3-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-thienyithio)éthyl] pipéridine-3-acétique, diastéréoisomère A

0,5 g de (3R,4R)-4-[3-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl) propyl]-1-[2-(2-thienylthio)ethyl] pipéridine-3-acétate de méthyle, diastéréoisomère A (α_pⁿ⁼ = -48 ±3 dans le méthanol) dans 10 cm² de dioxanne, additionné de 0.77 cm² de soude aqueuse 5N, est agité pendant 18 heures à une température voisine de 60°C. Après évaporation sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 50°C, on obtient 0,6 g de solide que l'on purifie par chromatographie sous une pression de

PCT/FR00/02541

293

100 kPa d'azote sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 μ ; diamètre 2 cm; hauteur silice 30 cm), en éluant par un mélange chloroformé-méthanolammoniaque (24/6/1 en volumes), et en recueillant des fractions de 20 cm³. Les fractions contenant le produit sont réunies et évaporées sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,27 g d'acide (3R,4R).4-[3-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin.4-yl) propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl] pipéridine-3-acétique, diastéréoisomère A, sous forme d'une meringue blanche. (α_p^{12} = -66_±1.2 dans le méthanol).

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₁₎SO d6, 8 en ppm): de 1,20 å 1,55 (mt: 5H); de 1,85 å 2,20 et de 2,35 å 2,60 (2 séries de mts: 9H en totalité); 2,68 (mt: 2H); 2,89 (t large, J = 7 Hz: 2H); 3,94 (s: 3H); 6,38 (mt, J_M = 48 Hz: 1H); 7,05 (d4, J = 5,5 et 3,5 Hz: 1H); 7,17 (dd, J = 3,5 et 1 Hz: 1H); 7,32 (d, J = 2,5 Hz: 1H); 7,45 (dd, J = 9 et 2,5 Hz: 1H); 7,51 (d, J = 4,5 Hz: 1H); 7,60 (dd, J = 5,5 et 1 Hz: 1H); 7,99 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,78 (d, J = 4,5 Hz: 1H).

ដ

15 (3R,4R)-4-[3-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl] pipéridine-3-acétate de méthyle, diastèréoisomère A (3R,4R)-4-[3-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thlénylthio)éthyl] pipéridine-3-acétate de méthyle, diastéréolsomère B

3,2 g du (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thinylthio) éthyl]pipéridine-3-acétate de méthyle est chromatographie sur une colonne de 30 cm de long et 8 cm de diamètre, conditionnée avec 1200 g de silice Chiralcel OD (granulométrie 20µ). L'élution est effectuée à l'aide d'un mélange de heptane-isopropanol (90/10 en volumes) Le débit est de 140 cm³/minute. La détection est effectuée en ultra violet à 265nm. Après plusieurs injections préparatives, on ceueille les fractions correspondant aux diastéréoisomètres A et B. Les fractions contenant la diastéréoisomètres A sont concentrées sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 1,6 g de (3R,4R)-4-[3-fluoro-3-(6-

methyle, diasterboisomère A sous forme d'une huile épaisse. $(\alpha_o^{20} = -48 + 1/.3 \text{ dans le}$ méthanol à 0,1%). Les fractions contenant la diastérboisomères B sont concentrées dans les mêmes conditions que ci-dessus. On obtient 1,17 g (3R,4R)-4-[3-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétate de

méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétate

WO 01/25227

PCT/FR00/02541

294

méthyle, diastéréoisomère B, sous forme d'une huile épaisse. ($\alpha_{\rm p}^{\,\,n}$ =+82 +/-3 dans le méthanol à 0,1%).

diastéréoisomère A :

Spectre infra rouge (KBr) 2936; 2861; 2805; 2768; 1731; 1623; 1594; 1508; 1475; 1435; 1359; 1229; 1217; 1167; 1108; 1084; 1030; 855; 847 et 830 cm⁻¹. diastérèoisomère B:

Spectre infra rouge (KBr) 2932; 2861; 2805; 2768; 1731; 1623; 1594; 1509 1475; 1435; 1359; 1229; 1217; 1168; 1108; 1083; 1030; 855; 847 et 830 cm². Le (3R,4R)-4-[3(R,S)-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio) 10 éthyl] pipéridine-3-acétate de méthyle est préparé comme décrit précédemment à l'exemple 60.

Exemple 62

Acide (3R,4R) 4-[3-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiênylthio)éthyl] pipéridine-3-acétique, diastéréoisomère B

15 En operant comme décrit à l'exemple 60, mais à partir de 0,5 de (3R,4R)-4-[3-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl) propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétate de méthyle, diastéréoisomère B (α₀^{n±} +82) on obtient 0,29 g d'acide (3R,4R)-4-[3-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique, diastéréoisomère B, sous forme d'une meringue blanche (α₀^{n±} +66.3±1.1)

20 Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD)₃SO d6, 8 en ppm): de 1,20 å 1,60 (mt: 5H); de 1,90 å 2,15 et de 2,30 å 2,60 (2 séries de mts: 9H en totalité); 2,68 (mt: 2H); 2,89 (t large, J = 7 Hz: 2H); 3,95 (s: 3H); 6,38 (mt, J₁₉ = 48 Hz: 1H); 7,05 (d4, J = 5,5 et 3,5 Hz: 1H); 7,18 (d4, J = 3,5 et 1 Hz: 1H); 7,32 (d, J = 2,5 Hz: 1H); 7,46 (d4, J = 9 et 2,5 Hz: 1H); 7,51 (d, J = 4,5 Hz: 1H); 7,61 (d4, J = 5,5 et 1 Hz: 1H); 7,99 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,78 (d, J = 4,5 Hz: 1H);

Le (3R,4R)-4-[3-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio) éthyl] pipéridine-3-acétate de méthyle, diastéréoisomère B, est préparé comme décrit précédenment à l'exemple 61.

Exemple 63

30 Acide (3R,4R)-4-[3-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trffluoro-phényl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylique, diastéréoisomère A et

PCT/FR00/02541

395

Acide (3R,4R)-4-[3-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylique, diastéréoisomère B

1,50 g d'acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluorophényl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylique dissous dans 200 cm² de dichloro-méthane est chromatographié sur une colonne de 30 cm et de 6 cm de

diametre conditionnée avec 700 g de silice Kromasil® (granulométrie 10 μ).

L'élution est effectuée à l'aide d'un mélange dichlorométhane acétonitrile -méthanol dans des proportions 90/5/5 en volumes. Le débit est de 130 cm² par minute et la détection effectuée en ultra violet à 265 mm. Cette opération conduit après quatre injections préparatives à l'obtention des deux diastéréoisomères. Les fractions correspondant au premier sont concentrées à sec sous pression réduite (3 kPa) à une température voisine de 40°C, puis le résidu obtenu est séché à l'étuve sous pression réduite (13 Pa) à une température voisine de 40°C. On obtient 1,9 g d'acide (3R,4R)-4-[3-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluorophényl)) prop-2-nyyl]pipéridine-3-carboxylique, diastéréoisomère A. (α₀ⁿ⁼ -50.9°+/-1,4, dans le

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD,),SO d6, & en ppm):

méthanol à 0,5 %), sous forme d'une meringue.

de 1,40 à 2,00 (mt : 7H) ; de 2,35 à 3,00 (mt : 5H) ; 3,66 (s : 2H) ; 3,92 (s : 3H en totalité) ; 5,24 (mt : 1H) ; 5,54 (mf : 1H) ; de 7,25 à 7,45 (mt : 3H) ; de 7,50 à 7,70 (mt : 2H) ; 7,94 (d, J=9,5 Hz : 1H) ; 8,71(d, J = 4,5 Hz : 1H).

2

Les fractions correspondant au second diastéréoisomère sont traitées comme précédemment. On obtient 2,17 g d'acide (3R,4R)-4-[3-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluorophényl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylique, diastéréoisomère B. ($\alpha_{\rm o}^{\rm a}$ =+67.8°+/-1,2, dans le méthanol à 0,5 %),

25 sous forme d'une meringue.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD,),SO d6, 8 en ppm):

de 1,40 à 2,00 (mt: 7H); de 2,35 à 3,00 (mt: 5H); 3,65 (s: 2H); 3,90 (s: 3H en totalité); 5,24 (mt: 1H); 5,54 (mf: 1H); de 7,25 à 7,45 (mt: 3H); de 7,50 à 7,70 (mt: 2H); 7,94 (d, 1=9,5 Hz: 1H); 8,71(d, 1=4,5 Hz: 1H).

30 L'acide (3R,4R).4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)prop-2-ynyl]pipéridine-3-carboxylique peut être préparé comme décrit à l'exemple 59.

WO 01/25227

PCT/FR00/02541

296

La présente invention concerne également les compositions pharmaceutiques contenant au moins un dérivé de quinolyl propyl pipéridine selon l'invention, le cas échéant sous forme de sel, à l'état pur ou sous forme d'une association avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants compatibles et pharmaceutiquement acceptables.

Les compositions selon l'invention peuvent être utilisées par voie orale, parentérale, topique, rectale ou en aérosols.

Comme compositions solides pour administration orale peuvent être utilisés des comprimés, des piùles, des gélules, des poudres ou des granulés. Dans ces compositions, le produit actif selon l'invention est mélangé à un ou plusieurs diluants ou adjuvants inertes, tels que saccharose, lactose ou amidon. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un lubrifiant tel que le stéarate de magnésium ou un enrobage destiné à une libération contrôlée.

Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions pharmaceutiquement acceptables, des suspensions, des émulsions, des sirops et des élixirs contenant des diluants inertes tels que l'eau ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants ou aromatisants.

13

Les compositions pour administration parentérale, peuvent être des solutions stériles ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants.

La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple à l'aide d'un filire bactériologique, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

Les compositions pour administration topique peuvent être par exemple des crêmes, des pommades, des lotions ou des aérosols.

30 Les compositions par administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales, qui contiennent outre le principe actif, des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semi-synthétiques ou des polyéthylèneglycols.

PCT/FR00/02541

297

Les compositions peuvent également être des aérosols. Pour l'usage sous forme d'aérosols liquides, les compositions peuvent être des solutions stériles stables ou des compositions solides dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile apyrogène, dans du sérum ou tout autre véhicule pharmaceutiquement acceptable. Pour l'usage sous forme d'aérosols secs destinés à être directement inhalés, le principe actif est finement divisé et associé à un diluant ou véhicule solide hydrosoluble d'une granulométrie de 30 à 80 μm, par exemple le dextrane, le mannitol ou le lactose.

En thérapeutique humaine, les nouveaux dérivés de quinolyl propyl pipéridine selon l'invention sont particulièrement utiles dans le traitement des infections d'origine bactérienne. Les doses dépendent de l'effet recherché et de la durée du traitement. Le médecin déterminera la posologie qu'il estime la plus appropriée en fonction du traitement, en fonction de l'âge, du poids, du degré de l'infection et des autres facteurs propres au sujet à traiter. Généralement, les doses sont comprises entre 750 mg et 3 g de produit actif en 2 ou 3 prises par jour par voie orale ou entre 400 mg et 1,2 g par voie intraveineuse pour un adulte.

9

L'exemple suivant illustre une composition selon l'invention.

15

EXEMPLE 1

On prépare selon la technique habituelle une composition liquide destinée à l'usage parentéral comprenant :

15

- glucose qsp 2,5%
- hydroxyde de sodium qsp pH = 4-4,5
- cau ppi

qsp 20 ml

25 EXEMPLE 2

On prépare selon la technique habituelle une composition liquide destinée à l'usage parentéral comprenant:

- acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)pròpyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique
- 30 glucose qsp 2,5 %
- hydroxyde de sodium qsp pH = 4-4,5
- eau ppi

qsp 20 ml

WO 01/25227

PCT/FR00/02541

REVENDICATIONS

298

Un dérivé de quinolyl propyl pipéridine de formule générale :

dans laquelle:

5 R₁ est un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un radical hydroxy,

R', est un atome d'hydrogène, ou peut représenter halogène lorsque R, est également un atome d'halogène, et

R° est un atome d'hydrogène, ou bien

R₁ et R° forment ensemble une liaison et

10 R'₁ est un atome d'hydrogène,

R₂ représente un radical carboxy, carboxyméthyle ou carboxy-2 éthyle, et

sleoyloxy, akcoythio ou parmi un radical phényle, phénylthio ou phénylalcoythio cycloalcoyle ou cycloalcoythio dont la partie cyclique contient 3 à 7 chaînons, ou comprenant 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre et R3 représente un radical alcoyle (1 à 6 atomes de carbone) substitué par 1 à 3 substituants choisis parmi hydroxy, halogène, oxo, carboxy, alcoyloxycarbonyle parmi un radical hétérocyclyle ou hétérocyclylthio aromatique de 5 à 6 chaînons amino], ou R3 représente un radical propargyle substitué par un radical phényle alcoyloxycarbonyle, cyano ou amino], ou substitué par un radical cycloalcoyle pouvant eux-même porter 1 à 4 substituants [choisis parmi halogène, hydroxy, ilcoyloxycarbonyle, cyano, acétamido (1 à 4C) ou amino] ou parmi un radical rifluorométhyle, trifluorométhoxy, oxo, carboxy, alcoyloxycarbonyle, cyano ou pouvant hi même porter 1 à 4 substituants [choisis parmi halogène, hydroxy, contenant 3 à 7 chainons ou substitué par un radical hétérocyclyle aromatique de eventuellement eux-même substitués [par halogène, hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, trifluorométhoxy, trifluorométhoxy, trifluorométhyle, trifluorométhyle, alcoyloxy, alcoyloxy, ilcoyle,

20

52

s à 6 chaînons comprenant 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène ou

le soufre et éventuellement tui-même substitué [par halogêne, hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, oxo, carboxy, alcoyloxycarbonyle, cyano ou amino], ou R, représente cinnamyle ou 4-phénylbutèn-3-yle, ou bien

R₃ représente un radical hydroxyméthyle, alcoyloxycarbonyle, alcoyloxycarbonyle ou alcoyloxycarbonyl-2-éthyle (dont les parties alcoyle contiennent 1 à 6C) et

alcoyloxycarbonyle, cyano ou amino], par un radical cycloalcoylthio dont la partie cyano ou amino] ou R₃ représente un radical propargyte substitué par un radical contenant 3 à 7 chaînons ou substitué par un radical hétérocyclyle aromatique de cyclique contient 3 à 7 chaînons, ou par un radical hétérocyclyfthio aromatique de s à 6 chaînons comprenant 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène ou e soufre et éventuellement lui même substitué [par halogène, hydroxy, alcoyie, alcoyloxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, oxo, carboxy, alcoyloxycarbonyle, shényle pouvant lui même porter 1 à 4 substituants [choisis parmi halogène, nydroxy, alcoyle, alcoyloxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, carboxy, alcoyloxycarbonyle, cyano ou amino], ou substitué par un radical cycloalcoyle 5 à 6 chainens comprenant 1 à 4 hétéroatemes choisis parmi l'azote, l'oxygène ou sleoyloxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, oxo, carboxy, alcoyloxycarbonyle, représente un radical alcoyle (1 à 6 atomes de carbone) substitué par un radical ohenyithio pouvant lui même porter 1 à 4 substituants [choisis parmi halogène, hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, carboxy, te soufre et éventuellement lui-même substitué [par halogène, hydroxy, alcoyle, cyano ou amino],

12

20

ដ

et R₄ représente un radical alcoyle (contenant 1 à 6 atomes de carbone), alcényl-CH₂- ou alcynyl-CH₂- dont les parties alcényle ou alcynyle contiennent 2 à 6 atomes de carbone,

35

étant entendu que les radicaux et portions alcoyle sont en en chaîne droite ou ramifiée et contiennent, sauf mention spéciale, l à 4 atomes de carbone,

sous ses formes diastéréoisomères ou leurs mélanges, ainsi que ses sels.

30 2. Un dérivé de quinolyl propyl pipéridine selon la revendication I, caractérisé en ce

R1 est un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un radical hydroxy,

WO 01/25227

PCT/FR00/02541

300

R', est un atome d'hydrogène, et

R° est un atome d'hydrogène, ou bien

R1 et Rº forment ensemble une fiaison et

R', est un atome d'hydrogène,

R₃ représente un radical carboxy ou carboxyméthyle, et R₃ représente un radical alcoyle (1 à 6 atomes de carbone) substitué par 1 à 3 substituants choisis parmi halogène, oxo, alcoyloxy, alcoylthio ou parmi un radical phényle ou phénylthio pouvant eux-même porter 1 à 4 atomes d'halogène ou parmi un radical cycloalcoylthio dont la partie cyclique contient 3 à 7 chaînons, ou parmi un radical hétérocyclyle ou hétérocyclylthio aromatique de 5 à 6 chaînons comprenant 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène ou le souffe et éventuellement eux-même substitués par halogène, ou R₃ représente un radical propargyle substitué par un radical phényle pouvant hi même porter 1 à 3 substituants halogène, ou propargyle substitué par un radical hétérosyclyle aromatique de 5 à 6 chaînons comprenant 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène ou le souffe, ou R₃ représente cinnamyle, ou bien

ន

12

Rs represente un radical hydroxyméthyle, alcoyloxycarbonyle ou alcoyloxycarbonylméthyle (dont les portions alcoyle contiennent 1 à 6 atomes de

20

R, représente un radical alcoyle (1 à 6 atomes de carbone) substitué par un radical hétérocyclylihio aromatique de 5 à 6 chaînons comprenant 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre ou R, représente un radical propargyle substitué par un radical hétérocyclyle aromatique de 5 à 6 chaînons comprenant 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre, et

R représente un radical alcoyle (contenant 1 à 6 atomes de carbone),

25

les radicaux et portions alcoyle étant en en chaîne droite ou ramifiée, sous ses formes diastéréoisomères ou leurs mélanges, ainsi que ses sels.

3. Un dérivé de quinolyl propyl pipéridine selon l'une des revendications I ou 2, caractérisé en ce qu'il s'agit de l'acide (3R,4R)-4-[3-bydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiényllthio)éthyl]pipéridine-3-acétique, sous ses formes diastèréoisomères ou leurs mélanges, ainsi que ses sels.

4. Un dérivé de quinolyl propyl pipéridine selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce qu'il s'agit de l'acide (3R,4R)-4-[3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl] pipéridine-3-acétique, ainsi que ses sels.

5. Un dérivé de quinolyl propyl pipéridine selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce qu'il s'agit de l'acide (3R,4R)-4-[3-fluoro-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique, sous ses formes disastéréoisomères ou leurs mélanges, ainsi que ses sels.

6. Un dérivé de quinolyl propyl pipéridine selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce qu'il s'agit de l'acide (3R,4R)-1-[2-(3-fluorophénylthio)èthyl]-4-[3-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-acétique, sous ses formes diastéréoisomères ou leurs mélanges, ainsi que ses sels.

2

7. Un dérivé de quinolyl propyl pipéridine selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce qu'il s'agit de l'acide (3R,4R)-4-[3-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluorophényl)prop-2-

ynyl]pipéridine-3-carboxylique, sous ses formes diastéréoisomères ou leurs mélanges, ainsi que ses sels.

12

8- Un procédé de préparation de dérivé de quinolyl propyl pipéridine selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on condense la chaîne R₃ définie dans la revendication 1, sur le dérivé de quinolyl propyl pipéridine de formule générale :

20

€

dans laquelle R₄ est défini commedans la revendication 1, R", et R", représentent des atomes d'hydrogène ou forment ensemble un radical oxo et R', représente un radical carboxy, carboxyméthyle ou carboxy-2 éthyle protégés, ou un radical alcoyloxycarbonyle, alcoyloxycarbonylméthyle ou alcoyloxycarbonyl-2-éthyle, pour obtenir un dérivé de quinolyl propyl pipéridine de formule générale:

32

WO 01/25227

302

PCT/FR00/02541

pour lequel R", R", R", 8 to R sont définis comme ci-dessus et R, est défini comme dans la revendication 1,

puis élimine le cas échéant le radical protecteur d'acide,

ou bien, le cas échéant réduit le radical oxo représenté par R", et R"', en un alcool pour lequel R, représente hydroxy puis éventuellement effectue l'halogénation si l'on veut obtenir un dérivé de quinolyl propyl pipéridine pour lequel R, est un atome d'halogène, et éventuellement effectue la déhydrobalogénation du dérivé halogène correspondant, pour obtenir un dérivé de quinolyl propyl pipéridine pour lequel R, et R° forment ensemble une liaison, ou bien met en oeuvre la dihalogénation du produit de formule générale (III) pour lequel R", et R"; forment ensemble un radical oxo pour obtenir un dérivé de quinolyl propyl pipéridine pour lequel R, et R'; sont des atomes d'halogène,

2

et/ou le cas échéant réduit l'acide protêgé sous forme d'un radical R'; en position -3 de la pipéridine, en un radical hydroxyméthyle et éventuellement transforme en un radical carboxyméthyle ou carboxy-2 éthyle selon les méthodes habituelles,

15

puis éventuellement élimine le radical protecteur d'acide et/ou sépare, le cas échéant, les diastéréoisomères et éventuellement transforme le produit obtenu en un sel

 Un procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que la condensation de la chaîne R, sur la pipéridine s'effectue par action d'un dérivé de formule générale :

20

R₃-X

dans laquelle R₃ est défini comme précédemment et X représente un atome d'halogène, un radical méthylsulfonyle, un radical trifluorométhylsulfonyle ou p.toluènesulfonyle.

22

W0 01/25227

PCT/FR00/02541

303

10. Un procedé selon l'une des revendications 2 ou 3, caractérisé en ce que lorsque Rs représente propargyle substitué par phényle, cycloalcoyle ou hétérocyclyle, la réaction s'effectue de préférence par condensation d'un halogénure de propargyle, puis substitution de la chaîne par un radical phényle, cycloalcoyle ou hétérocyclyle.

S

11. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient au moins un dérivé selon la revendication 1, à l'état pur ou en association avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants compatibles et pharmaceutiquement acceptables.